

Zerebrale Beteiligung bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und Typ 2 -Eine systematische Analyse neuropsychologischer Leistungsprofile-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Sandra Michaela Adler geb. Mirbach
aus Bonn

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Cornelia Kornblum
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Bauer

Tag der Mündlichen Prüfung: 21.6.2013

Aus Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klockgether

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	11
1.1 Myotone Dystrophien	11
1.1.1 Myotone Dystrophie Typ 1, Curschmann-Steinert Erkrankung (DM1).....	12
1.1.1.1 Epidemiologie.....	12
1.1.1.2 Genetischer Hintergrund und Pathomechanismen.....	12
1.1.1.3 Formen der DM1.....	15
1.1.1.4 Klinik.....	16
1.1.1.5 Diagnostik.....	20
1.1.1.6 Therapie.....	21
1.1.2 Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2, früher Proximale Myotone Myopathie (PROMM) oder Ricker's Disease).....	23
1.1.2.1 Epidemiologie.....	23
1.1.2.2 Genetische Grundlagen und Pathomechanismen.....	23
1.1.2.3 Klinik.....	24
1.1.2.4 Diagnostik.....	26
1.1.2.5 Therapie.....	26
1.2 Fazit und Ziele der Arbeit.....	27
2. Methoden.....	29
2.1 Probandenkollektiv.....	29
2.2 Klinische Untersuchung.....	30
2.2.1 Anamnese.....	30
2.2.2 Neurologische Untersuchung und Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)	30
2.3 Neuropsychologische Testung.....	31
2.3.1 Motorik.....	31
2.3.2 Sprache.....	32
2.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten.....	33
2.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen.....	33
2.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen.....	33
2.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit.....	34
2.3.7 Exekutive Funktionen.....	35
2.3.8 Testung der Händigkeit.....	35

2.4 Fragebögen.....	36
2.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität.....	36
2.4.1.1 Krupp´s Fatigue Severity Scale (KFSS).....	36
2.4.1.2 Daytime Sleepiness Scale (DSS)/ Tagesmüdigkeits-Skala.....	36
2.4.1.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)/ Fragebogen zur Tagesmüdigkeit.....	36
2.4.1.4 Ullanlinna-Fragebogen (Ullanlinna).....	37
2.4.1.5 Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI).....	37
2.4.2 Depressionsfragebogen (Beck Depressions-Inventar (BDI)).....	37
2.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität (Quality of Life in Epilepsy Inventory (QoLiE))....	38
2.5 Statistische Auswertung.....	38
3. Ergebnisse.....	39
3.1 Probandenkollektiv.....	39
3.2 Klinische Untersuchung (MIRS).....	40
3.3 Neuropsychologische Testung.....	40
3.3.1 Motorik.....	40
3.3.2 Sprache.....	43
3.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten.....	44
3.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen.....	45
3.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen.....	45
3.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit.....	46
3.3.7 Exekutive Funktionen.....	48
3.3.8 Testung der Händigkeit.....	49
3.4 Ergebnisse der Fragebögen.....	49
3.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität.....	49
3.4.2 Depressionsfragebogen.....	51
3.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität.....	52
4. Diskussion.....	53
4.1 Probandenkollektiv.....	53
4.2 Klinische Untersuchung (MIRS).....	54
4.3 Neuropsychologische Testung.....	55
4.3.1 Motorik.....	55
4.3.2 Sprache.....	58
4.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten.....	58

4.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen.....	59
4.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen.....	60
4.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit.....	61
4.3.7 Exekutive Funktionen.....	62
4.4 Fragebögen.....	63
4.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität.....	63
4.4.2 Depressionsfragebogen.....	65
4.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität.....	67
4.5 Statistische Auswertung.....	67
5. Zusammenfassung.....	68
6. Anhang.....	71
7. Literaturverzeichnis	79
8. Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA =	Analysis of Variance (= Varianzanalyse)
ATG =	Adenin-Thymin-Guanin
AV-Block =	atrioventrikulärer Block
BDI =	Beck Depression Inventory/ Beck Depressions-Inventar
BDI pc =	Beck Depression Inventory for primary care
Boston =	Boston Naming Test
CAG =	Cytosin-Adenin-Guanin
CCT =	Kernspintomographie des Gehirns
CCTG =	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin
CIS =	Checklist-Individual-Strength
CIT =	zerebraler Insuffizienztest
CITI =	zerebraler Insuffizienztest, Untertest Interferenz
CITS =	zerebraler Insuffizienztest, Untertest Symbole
CK =	Kreatin-Kinase
CTG =	Cytosin-Thymin-Guanin
CUGBP1 =	CUG Triplet Repeat RNA-binding Protein 1
CCUG =	Cytosin-Cytosin-Uracil-Guanin
CUG =	Cytosin-Uracil-Guanin
DM =	Myotone Dystrophie
DM1 =	Myotone Dystrophie Typ 1 (= Curschmann-Steinert Erkrankung)
DM2 =	Myotone Dystrophie Typ 2 (= Proximale Myotone Myopathie, PROMM)
DMPK =	dystrophia myotonica-protein kinase (= Myotonin-Protein-Kinase)
DSS =	Daytime Sleepiness Scale
EKG =	Elektrokardiogramm
EMG =	Elektromyogramm
ESS =	Epworth Sleepiness Scale
FG =	figurales Gedächtnis

FSH =	Follikel-stimulierendes Hormon
FSI =	Functional Status Index
γ -GT =	Gammaglutamyltransferase
HAWIE-R =	Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision
HbA1c =	glykiertes adultes Hämoglobin
InterferenzRZ =	Interferenz-Reaktionszeit
InterferenzRZ – RZ =	korrigierte Interferenz-Reaktionszeit
IQ =	Intelligenz-Quotient
KFSS =	Krupp's Fatigue Severity Scale
LDH =	Laktatdehydrogenase
LH =	luteinisierendes Hormon
Max =	Maximum
MBNL1 =	Muscleblind-like Protein 1
Min =	Minimum
MIRS =	Muscular Impairment Rating Scale
Mosaik =	Mosaik-Test
Motor bim =	Motorische Sequenz bimanuell
Motor li =	Motorische Sequenz links
Motor re =	Motorische Sequenz rechts
Motor Score =	Motorische Sequenz Score
Motor Wi =	Motorische Sequenz Winken
MRC =	Modified Research Council Scale
MRT =	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTI =	Magnetization-Transfer-Imaging
MW =	Mittelwert
N =	Anzahl
NeuroCogFX =	neurocognitive effects (computergestützte neuropsychologische Testbatterie)
Pb ass =	Pegboard assembly
Pb bim =	Pegboard bimanuell
Pb li =	Pegboard links
Pb re =	Pegboard rechts
PET =	Positronen-Emissions-Tomographie

PROMM =	Proximale myotone Myopathie (= DM2)
PSQI =	Pittsburgh Schlafqualitäts-Index
QoLiE =	Quality of Life in Epilepsy Inventory
Repeat-Länge/ -Expansion =	Kopienanzahl auf dem Allel eines Gens
RNA =	Ribonucleid Acid (= Ribonukleinsäure)
RZ Med =	Median der Reaktionszeit
SA =	Standardabweichung
SPSS =	Statistical Package for the Social Sciences/ Superior Performing Software System
TMT =	Trail-Making-Test Form A
TMTB =	Trail-Making-Test Form B
TFT =	Timed Functional Tasks
Ullanlinna =	Ullanlinna-Fragebogen
VG =	verbales Gedächtnis
WahlRZ =	Wahl-Reaktionszeit
WahlRZ – RZ =	korrigierte Wahl-Reaktionszeit
WFKp =	phonematische Wortflüssigkeit
WFKs =	semantische Wortflüssigkeit

1. Einleitung

1.1 Myotone Dystrophien

Bei der Myotonen Dystrophie Typ 1 und 2 (DM1 und DM2) handelt es sich um autosomal-dominant vererbte, progressive Multisystemerkrankungen. Sie stellen die häufigsten autosomal-dominanten Muskeldystrophien des Erwachsenenalters dar (Schoser und Grimm, 2009). Ihnen liegt ein bekannter genetischer Defekt zugrunde: Die pathologische Expansion einer Tri- bzw. Tetranucleotidsequenz in untranslatierten Abschnitten unterschiedlicher Gene.

Die Kernsymptomatik besteht in muskulären Beschwerden: progrediente Muskelschwäche, myotone Symptome sowie muskuläre Schmerzen, letztere vor allem bei der DM2. Beide Erkrankungen sind jedoch durch zahlreiche weitere multisystemische Beschwerden gekennzeichnet, die sowohl Patienten als auch Familienangehörige im Verlauf der Erkrankung stärker als die neuromuskuläre Symptomatik beeinträchtigen können: Eine Augenbeteiligung mit Katarakt, endokrine Störungen, gastrointestinale Symptome und eine kardiale Affektion (Schneider-Gold et al., 2008). In bildgebenden Untersuchungen (Computertomographie des Gehirns (CCT), oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns) wurde vielfach eine morphologische Hirnbeteiligung mit Auffälligkeiten der weißen Hirnsubstanz (sog. „white matter lesions“) und/ oder der grauen Hirnsubstanz, in Form der Hirnatrophie, demonstriert (Censori et al., 1994; Kornblum et al., 2004). Ebenso konnten funktionelle Störungen mit Auffälligkeiten des zerebralen Metabolismus und der zerebralen Perfusion nachgewiesen werden (Vielhaber et al., 2006). Kognitive Funktionseinschränkungen wurden bei der DM1 häufiger und in stärkerem Umfang als bei der DM2 gezeigt (Censori et al., 1990; Meola und Sansone, 2007). Verhaltens- und Persönlichkeitsauffälligkeiten wie Apathie und Antriebsarmut kennzeichnen nicht selten das klinische Bild, aber auch eine Fatigue-Symptomatik und Tagesmüdigkeit sowie depressive Symptome wurden beobachtet (Gagnon et al., 2008; Meola et al., 2003; Tielemann et al., 2010; Winblad et al., 2010).

Das Beschwerdebild variiert je nach Erkrankungsform, und auch bei verwandten Patienten ist die Erkrankung innerhalb einer Familie in der Regel unterschiedlich stark ausgeprägt.

1.1.1 Myotone Dystrophie Typ 1, Curschmann-Steinert Erkrankung (DM1)

1.1.1.1 Epidemiologie

Die DM1 wurde erstmals 1909 und 1912 von den deutschen Neurologen Hans Steinert (1875-1911) und Hans Curschmann (1875-1950) als eigenständige Erkrankungsform beschrieben.

Sie ist die häufigste degenerative Myopathie des Erwachsenenalters und die häufigste Myotonie überhaupt (Zierz und Jerusalem, 2003), und weist eine variable Penetranz auf, d.h. eine variable Manifestationshäufigkeit von Symptomen bei Genträgern (Pestronk, 2009). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Angaben zur Prävalenz variieren zwischen 5/ 100.000 (Klein, 1958 in Zierz und Jerusalem, 2003) und 13,5/ 100.000 (Pestronk, 2009).

Es wurden regionale Unterschiede in der Häufigkeit beobachtet. So tritt die Erkrankung besonders häufig in einer Region Kanadas auf (Quebec, 1:500), darauf folgen West-Europa und Japan (4-5/100.000). In Süd- und Zentralafrika wurde sie bisher kaum beobachtet (Pestronk, 2009).

1.1.1.2 Genetischer Hintergrund und Pathomechanismen

Die molekulargenetische Grundlage der DM1 ist eine **Trinucleotid-Expansion einer Cytosin-Thymin-Guanin (CTG)-Wiederholungssequenz auf Chromosom 19q13.3**. Dieser Bereich liegt am nicht-translatierten 3'-Ende des Gens eines Enzyms, der Myotonin-Protein-Kinase oder dystrophia myotonica-protein kinase (DMPK-Gen; Brook et al., 1992).

Bei Erkrankten findet sich ein Allel mit einer normalen Kopienanzahl und ein expandiertes Allel mit einer Kopienanzahl (sog. Repeat-Länge) zwischen 50 und mehreren 1000 Kopien; physiologisch sind bei Gesunden bis zu 37 Kopien nachweisbar. Die sog. Grauzone der Repeat-Länge liegt zwischen 37 und 49 Repeats („pre-mutation phenotype“). Repeat-Längen zwischen 50 und max. 150 sind meist mit milden oder sog. „late-onset“, also sich spät manifestierenden Phänotypen assoziiert, wohingegen man Repeat-Längen zwischen 50 und 1000 überwiegend bei den klassischen juvenilen oder adulten Phänotypen, gelegentlich aber auch bei Beginn der Erkrankung im Kindesalter („childhood-onset disease subtype“) findet. Sehr große Repeat-Expansionen bis zu über 4000 findet man überwiegend bei den schweren, meist kongenitalen Verlaufsformen der DM1.

CTG-Repeat-Expansionen über 37 sind in der Regel instabil und können während der Gametogenese, Meiose und Mitose expandieren (Turner und Hilton-Jones, 2010). Die Höhe der CTG-Repeat-Expansion korreliert vor allem bei Repeat-Längen bis 400 mit dem Erkrankungsalter und häufig auch mit der Ausprägung der klinischen Symptomatik, d.h. je größer die Anzahl der Kopien, desto früher und stärker tritt die Erkrankung auf. Die Repeat-Expansion nimmt von Generation zu Generation zu, so dass Kinder Betroffener früher und stärker als ihre Eltern erkranken. Diesen Vorgang bezeichnet man als Antizipation (Brook et al., 1992).

Auch in verschiedenen Geweben trifft man auf eine unterschiedliche Anzahl an CTG-Wiederholungen. Dies wird als somatisches Mosaik bezeichnet. Der Skelettmuskel weist gemäß der begrenzten Datenlage wahrscheinlich vergleichsweise große Repeat-Expansionen auf, ebenso wie Herzmuskelgewebe, wohingegen im Blut eher geringere Expansionen gemessen wurden. Im Alter hat man eine Zunahme der Expansion selbst in post-mitotischen Geweben beobachtet, was die Progredienz der Erkrankung erklären könnte (Zierz und Jerusalem, 2003). Dies besagt jedoch auch, dass die routinemäßig im Blut bestimmte Größe der Repeat-Expansion nicht unbedingt mit der Größe der Expansionen in anderen Körpergeweben korreliert.

Es gibt verschiedene komplexe pathogenetische Mechanismen, die als Ursache für die Entstehung der vielfältigen Symptome nachgewiesen wurden oder weiter diskutiert werden:

Eine Verminderung der Myotonin-Protein-Kinase führte im Maus-Modell zu einer Muskel-Schwäche aufgrund gestörter Erregungs-Kontraktions-Kopplung und erhöhter Muskelfaser-Degeneration (Reddy et al., 1996). Zweitens wird postuliert, dass die Verlängerung der CTG-Sequenz einen Einfluss auf benachbarte Gene hat; so führte eine Reduktion des Six-5-Gens bei Mäusen zu Katarakt (Klesert et al., 2000).

Den pathogenetischen Hauptmechanismus bei Myotonen Dystrophien stellt jedoch die Mikrosatelliten Repeat-Expansion dar, die dazu führt, dass die Repeat-Expansion auf Ribonukleinsäuren (RNA)-Ebene transkribiert wird (Day und Ranum, 2005). So entstehen aberrante RNA-Transkripte, lange Sequenzen von Cytosin-Uracil-Guanin (CUG) bei DM1 bzw. Cytosin-Cytosin-Uracil-Guanin (CCUG) bei DM2. Sie werden überwiegend im Zellkern zurückgehalten und akkumulieren dort zu ribonukleären Kerneinschlüssen, sog. ribonukleäre Foci. Die nukleäre Retention der mutierten Transkripte des DMPK-Gens könnten bei der DM1 somit auch für eine DMPKHaploinsuffizienz verantwortlich sein.

Bedeutender jedoch ist die Tatsache, dass die expandierte prä-messenger RNA einen Funktionszugewinn verursacht, eine sog. „toxic-gain-of-function“, und man somit von Funktionszugewinn-Mutationen bei der DM1 und DM2 spricht: Mindestens 2 RNA-Bindeproteine, die das Spleißen und die Translation regulieren, werden durch die Foci abgefangen, gebunden und in ihrer Funktion geändert. Es kommt zu einem Funktionsverlust des Spleißfaktors Muscleblind-like Protein 1 (MBNL1; Mankodi et al., 2001) und zu einer Hochregulation und einem Funktionszugewinn des CUG Triplet Repeat RNA-binding Protein 1 (CUGBP1; Timchenko et al., 1996). Es resultieren eine verminderte RNA-Stabilität mit gestörtem aberrantem Spleißen der prä-messenger RNA verschiedener Gen-Transkripte sowie globaler Dysregulation des alternativen Spleißens. Somit kann man bei den Myotonen Dystrophien von „Spleißopathien“ sprechen, und die mutisystemischen Manifestationen sind durch diesen Pathomechanismus gut erklärbar. Das gestörte alternative Spleißen resultiert in veränderter Proteinsynthese verschiedener Proteine (u.a. Insulin-Rezeptor, muskulärer Chloridkanal CLCN1 und Calciumkanal CaV1.1, kardiales Troponin T, Ryanodin-Rezeptor 1; Fugier et al., 2011; Schoser und Grimm, 2009; Turner und Hilton-Jones, 2010).

Kürzlich konnte bei der DM1 nachgewiesen werden, dass die Hochregulation von CUG Triplet Repeat RNA-binding Protein 1 (CUGBP1) die Translation und das Spleißen von CUGBP1 Zielen erhöht, dass CUG Repeats oxidativen und Endoplasmatischen Retikulum-Stress in DM1-Zelllinien induzieren und so die messenger RNA-Translation generell inhibieren können (Huichalaf et al., 2010), und dass mutierte CUG Repeats außerhalb der Foci Transkriptionsfaktoren sequestrieren können. Bei der DM2 wurde postuliert, dass CCUG Repeats durch eine gestörte Translation von Proteinen des Translationsapparates zu einer globalen Reduktion der Proteinsyntheserate führen (Schneider-Gold und Timchenko, 2010). Bei der DM1 und DM2 wird zudem derzeit diskutiert, dass die mutierten Transkripte das Prozessieren und den Metabolismus verschiedener microRNAs alterieren können.

Jüngste Untersuchungen zeigten, dass RNA-Transkripte mit expandierten CAG-Repeats auch ohne das Startkodon ATG (= Adenin-Thymin-Guanin) translatiert werden können, und dadurch potentiell toxische Proteine entstehen können, so dass auch von einer toxischen Proteinfunktion gesprochen werden kann (sog. „toxic-gain-of-protein function“; Pearson, 2011; Zu et al., 2011).

1.1.1.3 Formen der DM1

Es lassen sich eine milde („late-onset“), eine klassische, eine sog. „childhood-onset“-Form und eine kongenitale Form der DM1 unterscheiden.

Die **milde Form** ist meist durch einen Beginn im späten Erwachsenenalter und leichte Beschwerden in Form von z.B. Katarakt und muskulären Symptomen charakterisiert. Die Patienten weisen häufig eine CTG-Repeat-Länge von 50 bis max. 150 auf.

Die **klassische Form** tritt am häufigsten auf und beginnt meist in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Sie verläuft chronisch progredient und zeichnet sich in unterschiedlichem Ausmaß durch Paresen, Myotonie und oft eine präsenile Katarakt aus. Typisch ist zunächst die Entwicklung der myotonen Funktionsstörung im Jugendalter. Dystrophische und endokrine Symptome treten gewöhnlich erst ab dem 3. Lebensjahrzehnt auf (Poeck und Hacke, 2006). Die Anzahl der CTG-Repeats beträgt meist 50 - 1000, und liegt häufig bei über 100. Die DM1-Patienten in der vorliegenden Studie sind alle der klassischen Form der Erkrankung zuzuordnen.

Die **„childhood-onset“ Form** der Erkrankung beginnt im jüngeren Kindesalter. Die Kinder zeigen meist neuropsychologische und neuropsychiatrische Symptome wie Autismus-Spektrum-Störungen, auffälliges Verhalten wie ein Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom, häufig Intelligenzminderung (60-80 % der Patienten) und kognitive Verlangsamung. Weitere Symptome der klassischen DM1 können in unterschiedlicher Ausprägung hinzutreten. Die Repeat-Länge liegt wie bei der klassischen Form der Erkrankung meist zwischen 50 - 1000.

Die schwerste Erkrankungsform stellt die **kongenitale Myotone Dystrophie** dar, die in der Regel maternal übertragen wird. Sie tritt mit einer Häufigkeit von 10 - 15 % der DM1-Erkrankungen auf. Die Patienten weisen eine CTG-Wiederholungsanzahl bis zu 4000 oder mehr auf. Schon während der Schwangerschaft können verminderte Kindsbewegungen, eine Steißposition und ein Hydramnion auftreten. Die Säuglinge fallen durch muskuläre Hypotonie („floppy infant“), verzögerte motorische und geistige Entwicklung sowie Atem- und Trinkschwäche auf. Eine Myotonie tritt nicht auf (Zierz und Jerusalem, 2003). In der Magnetresonanztomographie des Gehirns zeigten sich bei den Patienten vergrößerte Ventrikel, eine Hypoplasie des Corpus Callosum und Veränderungen der weißen Substanz (Martinello et al., 1999). Im Verlauf kommt es entweder zu einer milderen Verlaufsform, bei der die Kinder im Anschluss an die Neonatalperiode die Zeichen einer „childhood-onset“ oder klassischen Form der DM1 entwickeln, oder zu einer deut-

lich schwereren Form, bei der die Kinder stark körperlich und geistig beeinträchtigt bleiben. Pränatal kann eine Untersuchung der Repeat-Expansion in den Plazenta-Zotten und im Blut der Mutter und des Fetus Aufschluss über die Ausprägung der Erkrankung geben.

1.1.1.4 Klinik

Das **Vollbild** der DM1 nach längerer Krankheitsdauer wird durch Poeck und Hacke (2006) wie folgt beschrieben:

Der Patient hat spärlichen Haarwuchs, oft eine Stirnglatze, eine sog. „Facies myopathica“ mit hängenden Gesichtszügen, doppelseitiger Ptosis und halb geöffnetem Mund, eine Hypomimie, eine schlaaffe Körperhaltung und schwache, dystrophische Muskulatur. Die Stimme ist schwach, die Sprache näselnd-bulbär und verwaschen durch Myotonien und Schwäche von Zunge und Sprechmuskulatur. Die Bewegungen sind langsam; aufgrund der distalen Paresen kommt es häufig zu einem Steppergang. Die Eigenreflexe sind entsprechend dem Grad der Muskeldystrophie schwach bis erloschen.

DM1-Patienten leiden unter **Paresen**, die am häufigsten die distalen Extremitäten, die vordere Halsmuskulatur, die mimische Muskulatur und die Kaumuskulatur betreffen. Sie gehen mit **Atrophien** einher. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es auch zu Paresen der proximalen Muskulatur, besonders des Musculus quadrizeps femoris. Die Atemmuskulatur kann betroffen sein. Im Endstadium kann eine generalisierte Muskela-trophie beobachtet werden. Der Grad der Muskelschwäche und die betroffenen Muskelgruppen dienen zur Einteilung in die Muscular Impairment Rating Scale (MIRS); einer von Mathieu et al. 2001 entwickelten Skala, die eine Information über Krankheitsschwere und -stadium bei DM1-Patienten gibt (2.2.2).

Eine **Myotonie** ist bei den Patienten häufig vorhanden. Von den Betroffenen wird sie meist als wenig störend empfunden und fällt evtl. erst durch ein Elektromyogramm (EMG) auf. Sie tritt meist im Gesicht und an den Unterarmen und Händen auf, so dass plötzliches Augen-Öffnen nach kräftigem Lidschluss oder Öffnen der fest geschlossenen Faust nur verzögert möglich sind. Die Myotonie wird als schmerzlose Muskelsteifheit empfunden, die bei Kälte intensiver ist und mit zunehmender Wiederholung der Bewegung nachlässt. Letzteres bezeichnet man als „Warm-up-Phänomen“. Eine Perkussions-myotonie lässt sich durch einen Schlag auf den betroffenen Muskel hervorrufen, besonders am Musculus opponens pollicis und an der Zunge. Die Myotonie tritt entweder be-

reits vor der dystrophischen Muskelschwäche auf oder zeitgleich mit ihr. An schwer dystrophisch veränderten Muskeln kann in der Regel keine Myotonie mehr beobachtet werden (Zierz und Jerusalem, 2003). Entsprechend der aufgeführten muskulären Beschwerden bei DM1-Patienten wurden auch **motorische Einschränkungen** bei DM1-Patienten beschrieben (Mathieu et al., 2001; Van Spaendonck et al., 1995). Jedoch scheinen laut Van Spaendonck et al. die kognitive Kontrolle über motorische Fähigkeiten und die Koordination nicht eingeschränkt zu sein, da komplexe motorische Aufgaben besser bewältigt werden als einfache.

Eine **präsenile Katarakt** (sog. „myotone Katarakt“ oder „Christbaumschmuck-Katarakt“) lässt sich bei der Spaltlampenuntersuchung in bis zu 75 % der Fälle beobachten und kann deshalb als Leitsymptom betrachtet werden (Harper, 2001).

Viele DM1-Patienten leiden unter **endokrinen Störungen**: Als Ausdruck eines **primären Hypogonadismus** findet sich bei den meisten Männern eine Stirnglatze, selten auch bei Frauen. Bei Männern sind eine Hodenatrophie mit Störung von Potenz und Libido, reduziertem Testosteron-Spiegel und Oligospermie typisch. Bei Frauen werden eine primäre tubuläre Degeneration, eine Ovarialinsuffizienz und Menstruationsstörungen beobachtet. Die Fertilität der Patienten ist herabgesetzt. Es besteht häufig ein **Hyperinsulinismus** mit Insulin-Resistenz und seltener ein Diabetes mellitus (Zierz und Jerusalem, 2003). Eine **Schilddrüsenunterfunktion** tritt häufig auf und kann die Myotonie verschlechtern. Heatwole et al. stellten 2006 bei über 50 % der untersuchten DM1-Patienten **pathologische Laborwerte** fest: Ein erhöhter Spiegel von HbA1c (glykiertes, adultes Hämoglobin) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon), von LDH (Laktatdehydrogenase), LH (luteinisierendes Hormon), CK (Kreatin-Kinase) und γ GT (Gammaglutamyltransferase) sowie ein erniedrigter Hämoglobin-Wert. Erniedrigte Immunglobulin G- Spiegel wurden bereits 1966 von Wochner et al. beschrieben.

Eine **Störung der Herzfunktion** tritt in Form von Reizleitungsstörungen wie Tachyarrhythmien, AV-Block (atrioventrikulärer Block) und plötzlichem Herztod auf. Seltener finden sich Kardiomyopathien, ein Mitralklappenprolaps oder eine linksventrikuläre Hypertrophie. Zur frühzeitigen Diagnose und zur Vermeidung von Komplikationen wird eine jährliche kardiologische Untersuchung empfohlen (Schneider-Gold et al., 2008).

Die **Beteiligung des Gehirns** bei der Myotonen Dystrophie stellt den Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Sie äußert sich bei DM1 in **kognitiven Defiziten**; diese betreffen häufig frontale Leistungsbereiche, wie die exekutive Funktion und Aufmerksamkeit und psycho-

motorische Geschwindigkeit, aber auch visuokonstruktive Fähigkeiten (Meola et al., 1999, 2003; Sansone et al., 2007; Winblad et al., 2006a). Die sprachlichen Fähigkeiten von DM1-Patienten zeigten sich in einigen Studien verschlechtert (Gaul et al., 2006; Winblad et al., 2006a), in einer anderen Studie unauffällig (Sansone et al., 2007). Die Gedächtnis-Funktion scheint der aktuellen Studienlage nach nicht beeinträchtigt zu sein (Antonini et al., 2006; Censori et al., 1990).

Darüber, ob kognitive Einschränkungen im Laufe der Erkrankung zunehmen oder nicht, gibt es widersprüchliche Beobachtungen: Während Sansone et al. 2007 eine signifikante Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten beobachteten, war dies in einer Studie von Tuikka et al. von 1993 nicht der Fall.

Mittels bildgebender Untersuchungen konnte eine Vielzahl an **morphologischen Veränderungen im Gehirn** von DM1-Patienten festgestellt werden: In MRT-Untersuchungen wurden **fokale Läsionen der weißen Substanz** besonders frontal und temporal nachgewiesen (Kornblum et al., 2004), und laut Damian et al. (1994) korrelierten diese teilweise mit dem Ausmaß der kognitiven Einschränkung. Romeo et al. beschrieben 2010, dass temporale Läsionen nicht mit kognitiven Einschränkungen korrelierten, frontale Läsionen dagegen schon. Naka et al. wiesen 2002 mit Magnetisierungs-Transfer-Bildgebung (MTI) nach, dass auch in zunächst normal erscheinender weißer Substanz eine Affektion vorhanden ist. **Diffuse kortikale Atrophien**, die über die altersübliche Atrophie hinausgehen, wurden von Censori et al. (1994) beschrieben. Giubilei et al. wiesen 1999 eine **Atrophie des Corpus Callosum** nach, deren Ausmaß mit einer vermehrten Tagesmüdigkeit der Patienten korrelierte. Chang et al. stellten 1993 mit einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) fest, dass der zerebrale Blutfluss bei DM-Patienten verringert ist, und dass die frontale und temporoparietale Hypoperfusion stark mit niedrigen Intelligenz-Quotient (IQ)-Werten korreliert. Der zerebrale Metabolismus bei DM1-Patienten ist nach einer Studie von Vielhaber et al. von 2006 verringert. In neuropathologischen Untersuchungen post mortem zeigte sich eine Degeneration der Neurofibrillen und eine intraneuronale Ansammlung von Mikrotubuli-assoziiertem, pathologischem Tau-Protein (Sergeant et al., 2001).

Neben einer **schlechten Schlafqualität** leiden DM1-Patienten sehr häufig unter einer sog. **Fatigue** (Gagnon et al., 2008; Kalkman et al., 2007). Der medizinische Begriff der Fatigue (franz.: Übermüdung, Erschöpfung; engl.: Erschöpfung, Ermüdung) wird von Chaudhuri und Behan (2004) im Rahmen neurologischer Erkrankungen beschrieben als

ein subjektives Gefühl dauerhafter Erschöpfung, das die Fähigkeit zu üblichen Aktivitäten einschränkt. Die Deutsche Fatigue Gesellschaft ergänzt, dass Erholungsmechanismen und Schlaf die Fatigue nicht beheben, bezieht sich dabei jedoch vorwiegend auf Fatigue im Rahmen von Tumorerkrankungen. Das Vorliegen einer Fatigue kann durch Fragebögen getestet werden, z.B. die Krupp's Fatigue Severity Scale (KFSS, 2.4.1.1). Eine **Hypersomnie** wird ebenfalls häufig bei DM1-Patienten beschrieben (Meola et al., 2003), und muss begrifflich von der Fatigue abgegrenzt werden. Der Pschyrembel erklärt sie als eine Form der Schlafstörung mit gesteigertem Schlafbedürfnis und erhöhter Einschlafneigung am Tag (de Gruyter, 2002). Sie wird mittels verschiedener Fragebögen gemessen, z.B. der Daytime Sleepiness Scale (DSS, 2.4.1.2) und der Epworth Sleepiness Scale (ESS, 2.4.1.3). In der Literatur werden analog zur Hypersomnie die Begriffe Schläfrigkeit und Tagesmüdigkeit benutzt; in dieser Dissertation wird der Ausdruck **Tagesmüdigkeit** verwendet.

Die Tagesmüdigkeit bei DM1-Patienten beruht vermutlich auf einer zentralen Regulationsstörung des zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus (Laberge et al., 2009). Inwiefern Tagesmüdigkeit und Fatigue die Patienten in ihrer Aktivität und den kognitiven Fähigkeiten beeinflussen wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht: Kalkman et al. beobachteten 2007, dass bei DM1-Patienten die Fatigue nicht mit der körperlichen Aktivität zusammenhängt; laut Gagnon et al. (2008) ist das Ausmaß der Fatigue ein guter Indikator für eine eingeschränkte Teilnahme am sozialen Leben. In einer Studie von Meola et al. von 2003 wurde keine Korrelation zwischen der Tagesmüdigkeit der DM1-Patienten und ihren neuropsychologischen Fähigkeiten beobachtet.

Psychisch können die Patienten durch eine **apathische Persönlichkeit** mit affektiver Indifferenz auffallen (Poeck und Hacke, 2006). Winblad et al. beschrieben (2006b), dass DM1-Patienten eingeschränkte Fähigkeiten zeigen, die Emotionen anderer Personen an deren Gesichtsausdruck zu erkennen. Delaporte führte in einer Studie von 1998 ein typisches Persönlichkeitsprofil von DM1-Patienten auf: Vermeidend und passiv-aggressiv. Ebenfalls von Winblad et al. stammt eine Studie von 2010, in der sich ein gehäuftes Auftreten einer milden bis moderaten **Depression** bei DM1-Patienten zeigte. Dies beobachteten auch bereits Antonini et al. (2006) und Duveneck et al. (1986), während in anderen Studien kein vermehrtes Vorkommen einer Depression bei DM1-Patienten nachgewiesen werden konnte (Cuthill et al., 1988; Meola et al., 2003). Die **Lebensqualität** der Patienten ist im Vergleich zu gesunden Probanden eingeschränkt (Antonini et al., 2006).

Röntgenologisch konnten **Knochenveränderungen** in Form einer Hyperostosis frontalis und eines hohen, gotischen Gaumens nachgewiesen werden (Zierz und Jerusalem, 2003).

Ein Befall der **glatten Muskulatur** manifestiert sich u.a. in Schluckbeschwerden und einer Obstipation (Pestronk, 2009). Gastrointestinale Störungen wie auch ein Mega-Kolon oder eine Pseudo-Obstruktion sind relativ häufig, und auch eine Cholezystolithiasis tritt vermehrt auf.

Die **Lebenserwartung** der Patienten ist im Mittel auf ca. 60 Jahre verkürzt. Zu den häufigsten Todesursachen gehören respiratorische Infekte, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen (de Die-Smulders et al., 1998). Mathieu et al. beschrieben 1999 auch eine erhöhte tumorbedingte Mortalität bei DM-Patienten. Vor dem 40. Lebensjahr werden viele Patienten durch Muskeldystrophie, allgemeine Schwäche und kognitive Defizite arbeitsunfähig (Poeck und Hacke, 2006), und kurz vor dem Tod sind bis zu 50 % der Patienten Rollstuhl-pflichtig (de Die-Smulders et al., 1998). Patienten mit kongenitaler DM1 können, bedingt durch starke motorische und kognitive Einschränkungen, nur in wenigen Fällen ein selbständiges Leben führen (Harper, 2009).

Eine **Schwangerschaft** stellt für Patientinnen ein Risiko dar, weil es zu einer Zunahme der Muskelschwäche bis hin zur respiratorischen Insuffizienz und zu einer Zunahme der Myotonie kommen kann (Zierz und Jerusalem, 2003). Geburtshilfliche Komplikationen, wie eine Frühgeburtlichkeit und erhöhte perinatale Mortalität, treten auch bei asymptomatischen Patientinnen mit erhöhter Häufigkeit auf (Rudnik-Schöneborn und Zerres, 2004).

Bei **Operationen** und den damit einhergehenden **Narkosen** kann es vermehrt zu respiratorischen und kardialen Komplikationen kommen. Regionalanästhesien sind zu bevorzugen, da sie ein geringeres Risiko für pulmonale Komplikationen bergen (Thölke et al., 1991). Vermieden werden sollten Elektrolytentgleisungen und eine Hypothermie, sowie Triggersubstanzen einer malignen Hyperthermie, insbesondere depolarisierende Muskelrelaxantien, die auch die Myotonie verstärken (Klingler et al., 2005). Für Notfälle sollten die Patienten einen Muskelpass mit sich führen.

1.1.1.5 Diagnostik

Goldstandard der Diagnostik ist der **molekulargenetische Nachweis** der CTG-Repeat-Expansion im Blut.

In einer **EMG-Untersuchung** können typische myotone Entladungsserien von langer Dauer (bis zu 30 sek) und niedriger Frequenz (bis zu 60 Hz) besonders in der distalen Armmuskulatur und im Gesicht beobachtet werden (Zierz und Jerusalem, 2003).

Eine **Muskelbiopsie** ist heutzutage nur bei unklarem molekulargenetischen Befund sinnvoll. Histologisch zeigt sich meist ein myopathisches Gewebssyndrom mit vermehrten zentralen Kernen und einer Atrophie der Typ-I-Fasern, die jedoch beide keine krankheitsspezifischen Veränderungen darstellen (Zierz und Jerusalem, 2003).

Wichtige Zusatzuntersuchungen sind das Elektrokardiogramm (**EKG und Langzeit-EKG**) zur Untersuchung auf eine kardiale Reizleitungsstörung, und die **Spaltlampenuntersuchung** zur Suche nach einer Katarakt; beide sollten halbjährlich bis jährlich durchgeführt werden.

Ebenso regelmäßig wird eine **Echokardiographie** zur Untersuchung auf eine Kardiomyopathie empfohlen. Ein **MRT** der Muskulatur zur Statuserhebung und ein MRT des Gehirns zur Untersuchung auf eine zerebrale Beteiligung sollten ggf. erfolgen (Schneider-Gold et al., 2008).

In der **laborchemischen Untersuchung** können pathologische Werte auffallen (1.1.1.4). Es werden regelmäßige Kontrollen von Blutzucker- und Schilddrüsenwerten empfohlen.

1.1.1.6 Therapie

Bisher ist nur eine symptomatische Therapie der DM1 möglich:

Die krankengymnastische Behandlung spielt die wichtigste Rolle zum Erhalt von Restkraft und -beweglichkeit. In fortgeschrittenen Stadien ist auch eine Hilfsmittelanpassung sinnvoll. Die Myotonie ist nur selten für den Patienten so störend, dass sie behandelt werden muss. Bei sehr starker Myotonie ist die Gabe von Natriumkanalblockern sinnvoll, allerdings nur unter regelmäßiger EKG- und Medikamenten-Spiegelkontrolle wegen der Gefahr kardialer Reizleitungsstörungen. Mexiletin ist lange Zeit Mittel der 1. Wahl zur symptomatischen Therapie der Myotonien gewesen, ist jedoch derzeit nicht mehr verfügbar. Alternative Medikamente sind u.a. Propafenon, Tocainind oder Phenytoin. Es wurde postuliert, dass sich Muskeldystrophie und Schwäche durch Sexualhormone als Depotpräparat eventuell vorübergehend bessern lassen, diese Behandlung konnte sich jedoch mangels langfristigem Wirksamkeitsnachweis nicht etablieren (Poeck und Hacke, 2006). Auch ein aktueller Therapieversuch von Muskelschwäche und –atrophie mit re-

kombinantem humanem Insulin-like Growth Factor 1 und rekombinantem humanem Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3 zeigte keine Wirksamkeit auf Muskelkraft oder -funktion bei allerdings nachgewiesener Zunahme der Körpermasse und guter Verträglichkeit (Heatwole et al., 2011). Eine Katarakt sollte bei entsprechender Ausprägung operiert werden. Durch regelmäßige EKG-Kontrollen kann die Indikation zur Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators frühzeitig gestellt werden. Zudem sollten Ultraschalluntersuchungen des Herzens mit der Frage nach einer Kardiomyopathie regelmäßig erfolgen. Bei sehr ausgeprägter Tagesmüdigkeit oder Fatigue-Symptomen kann die Gabe von Modafinil sehr hilfreich sein (MacDonald et al., 2002; Talbot et al., 2003), jedoch wird teilweise auch von einer unzureichenden Wirkung bei DM1-Patienten berichtet (Orlikowski et al., 2009). Zudem hat Modafinil zuletzt aufgrund der Gefahr von Herzrhythmusstörungen eine allgemeine Zulassungsbeschränkung erfahren. Eine Untersuchung der nächtlichen Atemfunktionen mit der Frage nach schlafbezogener Atemstörung sollte bei ausgeprägter Tagesmüdigkeit durchgeführt werden. Ein Diabetes mellitus, ein Testosteronmangel oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung sollten mit bekannten Standardtherapien behandelt werden. Schluckstörungen und Störungen der Magen-Darm Motilität können durch diätetische Maßnahmen sowie entblähende und motilitätsfördernde Medikamente behandelt werden.

Besonders bei jungen Patienten mit Kinderwunsch ist eine genetische Beratung notwendig (Schneider-Gold et al., 2008).

Eine kausale Therapie der Myotonen Dystrophien ist noch nicht verfügbar, es wird aber sehr intensiv an kausalen Ansätzen geforscht (Wheeler, 2008). Fortschritte sind insbesondere bei der Suche nach innovativen Therapiemöglichkeiten zu verzeichnen, die auf die expandierte RNA und somit auf das gestörte Spleißen von prä-messenger RNA abzielen, um so die toxischen Effekte der pathogenen expandierten RNA-Transkripte zu eliminieren (Muntoni und Wood, 2011). Die untersuchten Strategien zielen entweder auf das Inhibieren der Effekte der toxischen expandierten RNA ab oder darauf, die pathogenen RNA-Expansionen selbst direkt zu degradieren und zu entfernen. Inhibitoren pathogener RNA-Effekte umfassen zum Beispiel kleine Moleküle (sog. „small molecule inhibitors“), die eine Bindung von RNA-Bindeproteinen wie des Proteins Muscleblind-like 1 im Nucleus an die pathogene RNA-Expansion, und somit fehlerhaftes Spleißen, rückgängig machen können: Warf et al. beschrieben 2009 das Antiinfektivum Pentamidin als wirkungsvoll gegen DM1-typische Spleiß-Defekte in Zellkulturen sowie bei Mäusen.

Vielversprechender sind wahrscheinlich Antisense-Oligonukleotide, die die toxische RNA mit hoher Affinität binden, die Sequestrierung sowie das Binden von Spleißfaktoren an die expandierte RNA inhibieren, zu einem Lösen der Spleißfaktoren von den nukleären Foci führen und letztlich wahrscheinlich in einer Degradierung der mutierten RNA resultieren (Mulders et al., 2009; Wheeler et al., 2009).

Diese neuen Entwicklungen gezielter molekularer Therapien sind bislang in Zellkultur- und Tiermodellen erprobt, erste klinische Studien am Menschen sind in den nächsten wenigen Jahren zu erwarten (Muntoni und Wood, 2011).

1.1.2 Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2, früher Proximale Myotone Myopathie (PROMM) oder Ricker's Disease)

1.1.2.1 Epidemiologie

Die DM2 weist eine große klinische Heterogenität auf. Sie wurde 1994 erstmals von Ricker et al. als proximale myotone Myopathie (PROMM) bezeichnet, 1998 beschrieben Ranum et al. einen ähnlichen Phänotyp und bezeichneten ihn als DM2. Die Entdeckung der genetischen Grundlage 2001 durch Liquori et al. zeigte, dass es sich bei PROMM und DM2 um dieselbe Erkrankung handelt (Udd et al., 2006).

Ricker vermutete 1999, dass die Häufigkeit der DM2 in Deutschland mit 5: 100.000 der von DM1 entspricht. Dagegen soll die Häufigkeit von DM2 in zahlreichen anderen Ländern laut Harper (2009) geringer als in Deutschland sein und teilweise nur 1-5 % aller DM-Fälle betreffen. Eine kongenitale Form der DM2 wurde bisher nicht beschrieben. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen 8 und 60 Jahren; Am häufigsten manifestiert sich die DM2 ab der 4. Lebensdekade, und somit später als die DM1 (Zierz und Jerusalem, 2003).

1.1.2.2 Genetische Grundlagen und Pathomechanismen

Der DM2 liegt molekulargenetisch die **Expansion der Tetranucleoidsequenz Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin (CCTG) im Zinkfingerprotein- 9- Gen auf Chromosom 3q21** zugrunde. Physiologisch ist eine Wiederholungssequenz bis 27, die mittlere Anzahl bei Patienten beträgt 5000 mit einer Spannbreite von 75 - >11 000 (Liquori et al., 2001). Auch bei DM2 wurde eine Antizipation, also eine Zunahme der Kopienanzahl von

Generation zu Generation beschrieben, allerdings in geringerem Ausmaß als bei DM1 und wahrscheinlich deutlicher ausgeprägt bei paternaler Vererbung (Schneider et al., 2000). Die Anzahl der Kopien korreliert jedoch bei DM2 nicht mit der Schwere der Erkrankung.

Es ist belegt, dass die der DM1 verwandte Symptomatik durch vergleichbare pathophysiologische und molekulargenetische Prozesse entsteht (vgl. 1.1.1.2). Auch bei DM2 kommt es zu ribonukleären Kerneinschlüssen und dadurch zu einer Störung von Spleiß-Vorgängen (Cho et al., 2007; Machuca-Tzili et al., 2005). Es liegen wie bei der DM1 eine „toxic-gain-of-function“ der RNA und wahrscheinlich auch eine „toxic-gain-of-protein function“ vor.

1.1.2.3 Klinik

Die DM2 ist gekennzeichnet durch eine überwiegend **proximale Muskelschwäche**, Myotonie, Muskelschmerzen und häufig eine Katarakt. Auch oligosymptomatische Patienten mit nur wenigen isolierten Symptomen wurden beschrieben. Die proximale Schwäche wird vornehmlich in den Beinen im Bereich der Hüftbeuger und -strecker manifest; als erstes Zeichen ist häufig das Aufstehen aus der Hocke erschwert. Die Arme sind durch Schwäche der Trizepsmuskeln und der Schultermuskulatur betroffen. Muskelatrophien treten bei DM2 selten auf, und die **Myotonie** ist eher gering ausgeprägt und kann fluktuieren (Zierz und Jerusalem, 2003). Oft zeigt sich eine Hypertrophie der Wadenmuskulatur.

Muskelschmerzen treten bei 40-50 % der DM2-Patienten auf (Ricker et al., 1994). Sie werden als brennend oder ziehend empfunden und treten vornehmlich in Ruhephasen auf (George et al., 2004). Laut Tieleman et al. (2010) sind sie eine häufige Ursache für schlechte Schlafqualität.

Viele Patienten leiden unter einer **präsenilen, subkapsulären Katarakt** (Eger et al., 1997), die der Katarakt bei DM1 entspricht.

Kardiale Beschwerden können in Form von dilatativer Kardiomyopathie und Reizleitungsstörungen auftreten. Sie wurden bisher seltener als bei DM1 beschrieben (Schoser et al., 2004).

Wie bei der DM1 können eine leicht **erhöhte CK und γ -GT** auftreten (Zierz und Jerusalem, 2003), ebenso wie eine **Insulin-Resistenz** (Cho et al., 2007). Eine **Hyperlipidämie** und resultierende Atherosklerose finden sich häufig bei DM2-Patienten (Udd et al.,

2006). Ein **Hypogonadismus** tritt bei ca. 8 % der Männer und 1-2 % der Frauen auf (Ranum et al., 1998).

Kognitive Defizite wurden inzwischen mehrfach bei DM2-Patienten beschrieben (Meola et al., 1999, 2003; Meola und Sansone, 2007). Dabei handelt es sich um Einschränkungen von frontalen Leistungsbereichen wie Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen und um Einschränkungen visuokonstruktiver Fähigkeiten. Die Defizite sind meist geringer ausgeprägt als bei DM1-Patienten. Gaul et al. beschrieben 2006 auch sprachliche Defizite bei DM1- und DM2-Patienten. Motorische Fähigkeiten wurden bei DM2-Patienten bisher kaum untersucht. Lediglich Sansone et al. beschrieben 2007, dass die Kraft-Abnahme pro Jahr bei DM2-Patienten signifikant geringer war als bei DM1-Patienten.

Bildgebende Verfahren führten auch bei DM2 zur Feststellung von **zerebralen Auffälligkeiten**:

In MRT-Untersuchungen zeigten sich fokale Läsionen der zerebralen weißen Substanz (Hund et al., 1997) und eine kortikale Atrophie (Kassubek et al., 2003; Kornblum et al., 2004). Minnerop et al. beschrieben 2008 bei DM2-Patienten Atrophien von weißer und grauer Substanz einschließlich des Corpus Callosum. In einer Studie von 1999 wiesen Meola et al. mittels PET eine bilaterale Hypoperfusion orbitofrontal und medial frontal nach, die ein geringeres Ausmaß zeigte als bei DM1. Vielhaber et al. wiesen 2006 bei DM1- und DM2-Patienten in der Magnet-Resonanz-Spektroskopie einen verringerten zerebralen Metabolismus auf. Ähnlich wie bei DM1 konnte die Ansammlung von pathologischem Tau-Protein im Gehirn festgestellt werden (Maurage et al., 2005).

Meola et al. beschrieben 2003 einen **vermeidenden Persönlichkeitszug** bei DM2-Patienten. Von Meola et al. stammen auch 2 Studien, in denen das Auftreten einer **Depression** bei DM2 untersucht wurde: Während in der Studie von 1999 2 von 20 DM2-Patienten an einer Depression litten, war dies in einer Studie aus dem Jahr 2003 bei keinem Patienten der Fall. Die **Lebensqualität** von DM2-Patienten ist nach Ergebnissen einer Studie von Tieleman et al. aus dem Jahr 2011 in einem ähnlichen Maß eingeschränkt wie bei DM1-Patienten.

Eine **Tagesmüdigkeit** und **Fatigue** bei DM2 wurden bisher nur selten beschrieben (Meola et al., 2003) und zeigten dabei keinen Einfluss auf die Ergebnisse von neuropsychologischen Tests. Tieleman et al. beschrieben 2010, dass DM2-Patienten zwar eine schlechte Schlafqualität und Fatigue aufweisen, jedoch keine Tagesmüdigkeit wie DM1-Patienten.

Auch für DM2-Patienten besteht ein allerdings im Vergleich zu DM1 nur leicht **erhöhtes Narkoserisiko**, so dass depolarisierende Muskelrelaxanzien und volatile Anästhetika vermieden und nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien nur in geringen Mengen verwendet werden sollten (Klingler et al., 2005). Eine aktuelle Erhebung legt nahe, dass bei der DM2 wahrscheinlich die geringere respiratorische Beteiligung für das im Gegensatz zur DM1 deutlich niedrigere Narkoserisiko verantwortlich ist (Kirzinger et al., 2010).

Eine **Schwangerschaft** zeigte sich in einer Studie von Rudnik-Schöneborn et al. 2006 nur bei manifest erkrankten DM2-Patientinnen negativ beeinflusst; bei diesen traten vorzeitige Wehen und Frühgeburtslichkeit etwas häufiger auf.

Die **durchschnittliche Lebenserwartung** ist bei DM2-Patienten kaum eingeschränkt.

1.1.2.4 Diagnostik

Für die Diagnose ist der **molekulargenetische Nachweis** der CCTG- Repeat-Expansion auf Chromosom 3 ausschlaggebend.

Myotone Serien lassen sich im **EMG** bei über 90 % der Patienten ableiten, und zwar sowohl in proximalen als auch in distalen Muskeln. Am häufigsten sind sie im Musculus iliopsoas zu detektieren. Sie sind meist von kürzerer Dauer (0,5 - 5 sek) als bei DM1. Da das EMG aber auch einen unauffälligen Befund zeigen kann, schließt ein solcher eine DM2 nicht aus (Schoser und Grimm, 2009).

Muskelbiopsisch finden sich unspezifische myopathische Veränderungen. Vihola et al. beschrieben 2003 histopathologische Unterschiede in der Muskelbiopsie von DM1- und DM2-Patienten: Bei DM2 zeigte sich eher eine Atrophie von Typ 2-Muskelfasern, bei DM1 von Typ 1-Fasern. Die Anzahl zentraler Kerne ist auch bei der DM2 oft erhöht, ebenso finden sich gehäuft Kernkonglomerate.

Ein **EKG mit Langzeit-EKG und eine Herzultraschalluntersuchung** sollten zum Ausschluss von kardialen Manifestationen mindestens einmal jährlich wiederholt werden, ebenso eine **Spaltlampenuntersuchung** zur Untersuchung auf eine Katarakt.

Eine **laborchemische Untersuchung** sollte regelmäßig erfolgen (1.1.2.3).

1.1.2.5 Therapie

Die symptomatischen und experimentellen Therapiekonzepte der DM2 entsprechen größtenteils denen der DM1 (vgl. 1.1.1.6). Auch bei der DM2 ist bisher nur eine symptomatische Therapie verfügbar. Die Erkenntnisse über mögliche kausale Therapieansätze

der DM1 sind aber auch für DM2-Patienten vielversprechend: die ähnliche Pathogenese kann zu ähnlichen Therapieoptionen führen.

Der Verlauf der DM2 ist im Vergleich zur DM1 als oft gutartiger anzusehen, da die Gehfähigkeit meist erhalten bleibt und seltener kardiale Manifestationen und Komplikationen auftreten (Meola et al., 2002). Die Muskelschwäche lässt sich pharmakologisch nicht beeinflussen; jedoch zeigte sich, dass eine Hypothyreose diese bei DM2-Patienten verstärkt und daher therapiert werden sollte. Muskelschmerzen treten häufig auf und sind oft therapierefraktär; es wird von einer Schmerzlinderung bei einigen Patienten durch Gabapentin, Diclofenac oder Kreatinmonohydrat berichtet, wobei das Ansprechen auf diese Medikamente individuell sehr unterschiedlich ist (Schneider-Gold et al., 2008). Eine Katarakt sollte bei entsprechender Indikation operiert werden. Die Therapie einer Hyperlipidämie mit Statinen wird gelegentlich empfohlen. Dabei ist jedoch eine engmaschige Kontrolle der CK im Serum und eine Dokumentation des Verlaufs der Muskelschmerzen notwendig, da eine durch Statine ausgelöste Rhabdomyolyse schwierig von den DM2-typischen Beschwerden abzugrenzen ist (Udd et al., 2006).

1.2 Fazit und Ziele der Arbeit

Eine zerebrale Beteiligung ist sowohl bei DM1 als auch bei DM2 bekannt und wurde vielfach durch neuropsychologische Testungen und bildgebende Verfahren bestätigt. Einige neuropsychologische Domänen wurden jedoch bei der DM2 bisher kaum untersucht: motorische Fähigkeiten mit Koordination sowie Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit. In der Domäne Sprache ist die Studienlage widersprüchlich, teils wurden Einschränkungen nur bei DM1 oder bei DM1 und DM2 beschrieben (Winblad et al., 2006a; Gaul et al., 2006), teils zeigten sowohl DM1- als auch DM2-Patienten unauffällige Leistungen in dieser Domäne (Sansone et al., 2007).

Eine Tagesmüdigkeit, Fatigue und eingeschränkte Schlafqualität ist bei DM1-Patienten bekannt und vielfach beschrieben (Gagnon et al., 2008; Kalkman et al., 2006; Laberge et al., 2009), wurde bei DM2-Patienten aber bisher kaum untersucht (Tieleman et al., 2010). In einer Studie (Meola et al., 2003) wurde kein Einfluss einer Tagesmüdigkeit auf neuropsychologische Test-Ergebnisse bei DM1- und DM2-Patienten festgestellt; dennoch stellt sich die Frage, ob Symptome einer Tagesmüdigkeit und einer Fatigue neuropsychologische Defizite bei Myotoner Dystrophie mit verursachen könnten.

Das Auftreten einer erhöhten Depressions-Rate bei DM1 im Vergleich zu Gesunden und anderen Patienten mit Muskel-Dystrophien wurde teilweise beobachtet (Antonini et al., 2006; Duveneck et al., 1986; Winblad et al., 2010), teilweise nicht (Cuthill et al., 1988; Meola et al., 2003). Zum Vorliegen einer Depression bei DM2 gibt es bisher nur 2 Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen (Meola et al., 1999, 2003). Inwiefern eine vorhandene Depression bei Myotoner Dystrophie neuropsychologische Fähigkeiten beeinflusst, ist noch nicht untersucht worden.

Eine Beurteilung der Lebensqualität erfolgte bisher vorwiegend bei DM1-Patienten (Antonini et al., 2006; Gagnon et al., 2007, 2008), während eine neuere Studie von Tieleman et al. von 2011 erstmals auch auf eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität bei DM2 hinweist.

Diese Dissertation umfasst daher folgende Ziele:

1. Eine umfassende Evaluation der kognitiven Einschränkungen in verschiedenen Domänen bei DM1-Patienten (adulte, klassische Form) und DM2-Patienten im Vergleich untereinander, mit alters- und bildungsgleichen Kontrollprobanden und mit den Normwerten
2. Eine Beurteilung der Tagesmüdigkeit, Fatigue und Schlafqualität bei DM1- und DM2-Patienten im Vergleich untereinander, mit alters- und bildungsgleichen Kontrollprobanden und mit den Normwerten
3. Eine Untersuchung der Depressionsrate und Lebensqualität bei DM1- und DM2-Patienten im Vergleich untereinander, mit alters- und bildungsgleichen Kontrollprobanden und mit den Normwerten
4. Die Beurteilung des Einflusses von Fatigue und Depression auf die neuropsychologischen Fähigkeiten bei DM1- und DM2-Patienten sowie bei alters- und bildungsgleichen Kontrollprobanden

2. Methoden

2.1 Probandenkollektiv

An der Studie nahmen insgesamt 77 Probanden teil. Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand der Datenbank der Neurologischen Klinik der Universität Bonn. Die Diagnosen wurden durch genetische Testung bestätigt. Bei den Kontrollprobanden handelte es sich überwiegend um Angehörige der Patienten. Bei allen Probanden wurden vor der Testung andere neuromuskuläre und neurologische Erkrankungen ausgeschlossen. Die Probanden willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich in die Testung ein. Die klinische Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Bonn genehmigt (Ethik-Antrag Nr. 047/07). Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

Es wurden 25 DM1-Patienten getestet (15 Frauen, 10 Männer; alle klassische, adulte Form), deren mittleres Alter 43,1 Jahre betrug. Die Gruppe der DM2-Patienten umfasste 26 Probanden (12 Frauen, 14 Männer) mit einem mittleren Alter von 51,8 Jahren. Die Größe der Kontrollprobanden-Gruppe betrug 26, bestehend aus 12 Frauen und 14 Männern mit einem mittleren Alter von 48,8 Jahren.

Der Bildungsgrad der Probanden wurde in einer dreistufigen Skala anhand des höchsten Schulabschlusses erfasst: Abitur, Mittlere Reife oder Hauptschulabschluss. Außerdem wurde die Krankheitsdauer in Jahren bei den Patienten erfragt.

Bei allen Probanden wurde eine Anamnese erhoben und eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt (2.2). Im Anschluss daran wurden die DM1-Patienten anhand der Muscular Impairment Rating Scale eingestuft (MIRS; Mathieu et al., 2001). Diese klinische Skala gibt das Ausmaß der muskulären Einschränkung an (2.2., Skala von 1 bis 5 Punkten, höhere Werte entsprechen einem schwereren klinischen Bild). Für die DM2 existiert zur Zeit noch keine validierte Skala.

Alle Probanden nahmen an der neuropsychologischen Testung teil (2.3). Der Großteil der Probanden bearbeitete die ausgehändigten Fragebögen vollständig (2.4).

Das Ziel der Studie bestand in einem Vergleich der Patientengruppen untereinander und mit der Kontrollgruppe hinsichtlich der getesteten Parameter. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse mit den in der Literatur angegebenen Normwerten.

2.2 Klinische Untersuchung

2.2.1 Anamnese

In der Anamnese der Kontrollprobanden wurde nach chronischen und neurologischen Erkrankungen und Symptomen gefragt, wie Muskelschwäche, Parästhesien, kognitiven Störungen oder Schwindel. Es wurde eine Medikamenten-Anamnese erhoben und nach Operationen und Unfällen gefragt. Damit sollten Störfaktoren und Ausschlusskriterien für die neuropsychologische Testung festgestellt werden.

Die Anamnese der Patienten befasste sich zusätzlich mit dem Ausmaß der typischen DM-Symptome, wie einer Myotonie, muskulären Schwäche und Muskelschmerzen und Tagesmüdigkeit. Der Zeitpunkt der ersten Beschwerden und der Krankheitsverlauf wurden erfasst. Des Weiteren wurde auf die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen von Herz und Augen hingewiesen. Es wurde erfasst, ob die Patienten Krankengymnastik durchführten und ob sie ein Hilfsmittel benutzten (z. B. Peronäus-Schiene, Gehstock).

2.2.2 Neurologische Untersuchung und Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

Patienten und Kontrollprobanden wurden systematisch und standardisiert neurologisch untersucht: Bei der Inspektion der Patienten wurde auf typische Symptome einer Myotonen Dystrophie, wie eine Stirnglatze, Hypomimie und Ptose, schlaffe Haltung und periphere Muskelatrophien geachtet. Es erfolgte eine Meningismus-Prüfung und eine Untersuchung der Hirnnerven einschließlich der Augenfolgebewegungen, Pupillenreaktion und mimischen Muskulatur. Auch das sog. Wimpernzeichen („Signe de cils“) wurde getestet: Bei maximal starkem Augenschluss sind bei Patienten mit Facies myopathica durch die reduzierte Muskelkraft häufig die Wimpern noch sichtbar, was bei Gesunden nicht der Fall ist. Es wurde die Kraft der Kopfbeuger und -strecker sowie aller Muskelgruppen an den Extremitäten im Seitenvergleich untersucht. Die Einteilung der Kraftgrade erfolgte nach der Modified Research Council Scale (MRC) von Kraftgrad 5 (normale Muskelkraft) bis Kraftgrad 0 (keinerlei Muskelaktivität; Medical Research Council, 1986). Das Vorliegen einer Perkussionsmyotonie von Zunge und Daumen und einer Myotonie der Hände bei abwechselndem Schließen und Öffnen der Faust wurde geprüft. In Stand und Gang wurde auf eine Fußheberparese geachtet und es wurden Zehenstand, Fersestand und das Aufstehen aus der Hockstellung beurteilt. Abschließend erfolgten eine Erhebung des Reflexstatus und eine Sensibilitätsprüfung.

Anhand der Befunde der neurologischen Untersuchung wurden die DM1-Patienten in die Muscular Impairment Rating Scale (MIRS, Mathieu et al., 2001) eingestuft. Diese klinische Skala erfasst das Ausmaß der muskulären Einschränkung bei DM1, von Grad 1 (keine muskuläre Einschränkung) bis Grad 5 (ausgeprägte proximale Muskelschwäche mit einem Kraftgrad von $\leq 3/5$). Grad 2 beinhaltet das Vorliegen minimaler Zeichen einer DM1, wie einer Myotonie und Ptosis, Grad 3 beschreibt eine rein distale Muskelschwäche, und bei einer Einstufung in Grad 4 liegt neben einer distalen auch eine milde bis moderate proximale Muskelschwäche vor. Da bei der DM1 typischerweise anfänglich distale Muskelgruppen, und erst im Verlauf proximale Muskelgruppen betroffen sind (1.1.1.4), gibt die MIRS eine Information über Krankheitsschwere und -stadium bei DM1-Patienten.

2.3 Neuropsychologische Testung

Die verwendeten Tests wurden zur besseren Übersichtlichkeit und Auswertung in Leistungsbereiche, sog. Domänen, eingeteilt. Damit konnten auffällige Testergebnisse nicht nur einzeln betrachtet werden, sondern in der Gesamtheit der Tests, die zu einer Domäne gehören. Im Folgenden werden die Tests in diesen Domänen zusammengefasst erläutert. Die Testabkürzungen, die für die statistische Auswertung und Beschreibung der Ergebnisse im Ergebnisteil und im Anhang benutzt wurden, sind in Klammern aufgeführt.

2.3.1 Motorik

Die motorischen Fähigkeiten der Probanden wurden anhand der Motorischen Sequenzen nach Luria (Luria, 1973) und des Purdue Pegboard (Tiffin und Asher, 1948) untersucht.

Bei den **Motorischen Sequenzen** soll der Proband vorgeführte Bewegungen nachmachen. Dies sind rasch alternierende Bewegungen getrennt für die rechte und linke Hand (Motor re, Motor li) sowie bimanuell, d.h. gleichzeitig mit rechter und linker Hand (Motor bim). Anschließend wird eine Sequenz mit Trennung von Hand- und Armbewegungen durchgeführt, das sogenannte Winken (Motor Wi). Ideal ist eine fehlerfreie Durchführung 7 mal in Folge nach maximal 2 Ansätzen. Die Beurteilung erfolgt jeweils durch Punktvergabe von 1 Punkt (unauffällig) bis zu 4 Punkten (stark auffällig, d.h. sehr verlangsamte und fehlerhafte Durchführung). Zur statistischen Auswertung wurde neben den Rohda-

ten zusätzlich ein Summenpunktwert aus den Werten von rechts, links und bimanuell erstellt (Motor Score).

Zur Beurteilung der Feinmotorik soll der Proband Metallstifte in die kleinen Löcher des **Purdue Pegboard** setzen. Dieses Brett enthält 2 parallel angeordnete Reihen von gleich großen Löchern, in die Metallstifte gesteckt werden sollen. Dies wird zunächst mit der rechten und linken Hand jeweils einzeln durchgeführt (Pb re, Pb li), dann bimanuell (Pb bim), und schließlich alternierend mit mehreren Einzelteilen (Metallstift, -scheibe, -mutter; sog. Assembly, Pb ass). Die Anzahl der erfolgreich platzierten Stifte innerhalb der vorgegebenen Zeit (30 sek; für Assembly 60 sek) wird jeweils gezählt. Die Normwerte betragen für die dominante Hand > 13 Stifte, für die nicht-dominante Hand > 12 Stifte, für die bimanuelle Durchführung > 11 Paare und für das Assembly > 30 Einzelteile.

2.3.2 Sprache

In dieser Domäne wurden die semantische Wortflüssigkeit (Spreen und Strauss, 1991), die phonematische Wortflüssigkeit (Untertest 6 des Leistungsprüfsystems; Horn, 1983) und das konfrontative Benennen mittels des Boston Naming Test getestet (Kaplan et al., 2001).

Der Test zur **semantischen Wortflüssigkeit** (WFKs) wird zur Bestimmung der sprachlichen Flüssigkeit und des semantischen Gedächtnisses eingesetzt. Der Proband soll möglichst viele Wörter zu dem Oberbegriff Tiere innerhalb von 1 Minute nennen. Die in der Literatur genannten Normwerte sind abhängig von Alter und Bildung des Probanden (Peña-Casanova et al., 2009a).

Bei der Testung der **phonematischen Wortflüssigkeit** (WFKp) soll der Proband innerhalb von jeweils 1 Minute möglichst viele Wörter mit den Anfangsbuchstaben „F“, „R“ und „K“ aufschreiben. Die Art der Wörter und die Rechtschreibung sind unerheblich, auch Eigennamen sind möglich. Unerwünscht sind mehrere Wörter mit demselben Wortstamm (z. B. Hundehütte, Hundehalsband, etc.). Zur Auswertung wird die Anzahl der Wörter jeweils addiert; erwartet werden mindestens 10 Wörter pro Buchstabe. Der Test dient der Beurteilung des phonematischen Gedächtnisses.

Der **Boston Naming Test** (Boston) besteht aus 60 Folien, die jeweils ein Objekt (sog. Item) zeigen, das spontan benannt werden soll (z.B. „Harfe“). Bei unverzüglich sicherer Benennung wird das Item als korrekt gewertet. Zeigt sich der Proband unsicher, wird ein semantischer Hinweis gegeben (z.B. „ein Musikinstrument“). Kann der Proband den Gegenstand trotz dieser Hilfe nach 20 Sekunden nicht korrekt benennen wird ein phonema-

tischer Hinweis gegeben (z.B. „Ha...“). Ab der Vorgabe der phonematischen Hilfe wird das Item als nicht korrekt gelöst bewertet, auch wenn der Proband nun in der Lage ist das Objekt zu benennen. Die Items sind in ihrem Schwierigkeitsgrad abgestuft, von einfachen wie „Bett“ bis zu schwierigen wie „Abakus“. Nach 6 nicht korrekt benannten Items in Folge wird der Test abgebrochen. Pro richtig benanntem Item wird 1 Punkt vergeben. Der Test dient der Bewertung der Benennensleistung. Es existieren alters- und bildungsabhängige Normwerte (Peña-Casanova et al., 2009b).

2.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten

Zur Überprüfung dieses Leistungsbereiches wurde der **Mosaik-Test** (Mosaik) aus dem HAWIE-R genutzt (Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene - Revision; Tewes, 1991).

Dabei soll der Proband vorgegebene Muster in möglichst kurzer Zeit mit Würfeln nachbauen. Nach Erläuterung der Würfel und 2 Probedurchgängen folgen insgesamt 7 Muster, von denen die ersten 3 Muster mit 4 Würfeln, die folgenden Muster mit 9 Würfeln nachgebildet werden sollen. Die obere Zeitgrenze liegt je nach Schwierigkeitsgrad zwischen 1 und 2 Minuten. Der Proband erhält bei richtig gelöster Aufgabe Punktwerte anhand der benötigten Zeit. Nach 3 Fehlern in Folge wird der Test abgebrochen. Die Normwerte sind altersabhängig (Tewes, 1991).

2.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen

Dieser Leistungsbereich wurde durch den Untertest **verbales Gedächtnis** (VG) des Computertests NeuroCogFX getestet (Fliessbach et al., 2006).

Dem Probanden werden nacheinander 12 Wörter dargeboten (1 Wort/ sek), die er sich einprägen soll. In der folgenden Liste von 36 Wörtern soll er die gelernten Wörter wiedererkennen. Es schließen sich zwei weitere Durchgänge mit denselben Lernwörtern an. Die in der Publikation des Tests beschriebenen Normwerte sind altersbezogen.

Für die statistische Auswertung wurden die Rohwerte modifiziert: Die Anzahl der richtig erkannten Wörter wurde durch die halbierte Anzahl der falschen Wörter geteilt. Damit wurde für die Anzahl falscher Alarme korrigiert.

2.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen

Auch diese Domäne wurde mit dem Computertest NeuroCogFX getestet, mit dem Untertest **figurales Gedächtnis** (FG) aus dem Gedächtnistest.

Der Proband soll dabei 7 Schachbrett-Muster lernen (Darbietung 1 Muster/ 2 sek), und diese aus den folgenden 21 Mustern wiedererkennen. Es schließen sich 2 weitere Durchgänge mit denselben Lernmustern an. Auch für diesen Test gibt es altersabhängige Normwerte, die in der Publikation des Tests beschrieben sind. Wie beim verbalen Gedächtnis-Test erfolgte eine Modifizierung der Rohdaten zur statistischen Auswertung (2.3.4).

2.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit

Zu dieser Domäne gehören der Trail-Making-Test nach Reitan (Reitan, 1958), der zerebrale Insuffizienz-Test (Lehrl, 1997) und die Reaktionszeiten und Wahlreaktionen aus dem Computertest NeuroCogFX (Fliessbach et al., 2006).

Das Ziel des **Trail-Making-Test**, Form A (TMTA), ist es, möglichst schnell die Zahlen 1 bis 25, die in zufälliger Anordnung auf einer DIN-A4-Seite angeordnet sind, in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Bei Form B (TMTB) sollen abwechselnd Zahlen und Buchstaben verbunden werden, die Buchstaben dabei in alphabetischer Reihenfolge. Die benötigte Zeit wird jeweils in Sekunden erfasst. Dieser Test erlaubt eine Aussage über die Geschwindigkeit beim Absuchen und Sequenzieren von visuellen Vorlagen. Teil A dient der Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, Teil B der Erfassung der Aufmerksamkeitsteilung. Die in der Literatur genannten Normwerte sind altersabhängig (Ivnik et al., 1996).

Der **zerebrale Insuffizienztest** besteht aus 2 Teilen. Im 1. Teil (Symbole zählen, CITS) soll der Proband auf einer Tafel, auf der in unregelmäßiger Abfolge 3 Symbole dargestellt sind (Viereck, Blume, Stern), in möglichst kurzer Zeit alle Vierecke zählen. Die Bewertung erfolgt anhand der Dauer in Sekunden und der richtig und falsch genannten Anzahl. Im 2. Teil (Interferenztest, CITI) sollen zwei Zeilen, die aus den Buchstaben A und B bestehen, schnell laut vorgelesen werden. Statt eines A soll immer ein B gelesen werden und umgekehrt. Die benötigte Zeit wird in Sekunden erfasst. Die im Test-Manual angegebenen Normwerte beziehen sich auf Alter und den IQ-Wert des Patienten. Der Test dient der Prüfung der Aufmerksamkeit; der Interferenztest erfasst dabei auch Störungen der exekutiven Funktionen und ist somit besonders sensitiv für frontale Störungen.

Zur Testung der **Reaktionszeit** wird der Proband gebeten, beim Erscheinen eines blauen Kreises auf der Bildschirmmitte so schnell wie möglich die Leertaste zu drücken. Der Kreis erscheint in unregelmäßigen Abständen immer wieder an derselben Stelle. Die zeitliche Verzögerung bis zum Drücken der Taste wird vom Computer erfasst; zur Aus-

wertung wird der Median aller Durchgänge errechnet (RZ Med).

Der Untertest **Wahl-Reaktionen** (WahlRZ) dient der Erfassung der Fähigkeit, selektiv auf einen kritischen Reiz zu reagieren und unerwünschte Reaktionen zu unterdrücken. Der Proband soll zunächst nur dann mit einem Tastendruck reagieren, wenn ein blauer Kreis erscheint; gelbe Kreise sollen ignoriert werden. Es folgt ein zweiter Teil mit umgekehrter Instruktion (InterferenzRZ): Der Proband soll nun bei den gelben Kreisen reagieren und die blauen ignorieren. Hierbei registriert der Computer falsche und richtige Reaktionen und die Latenz bis zur Reaktion. Zur statistischen Auswertung wurde zusätzlich zu den Rohwerten ein Wert errechnet, bei dem die reine Reaktionszeit (RZ Med) jeweils von den Wahl-Reaktionszeiten subtrahiert wurde (WahlRZ - RZ, InterferenzRZ - RZ). Dies dient der Erfassung der reinen Aufmerksamkeits- und Exekutiv-Funktion, abzüglich der Reaktionszeit-Komponente in den Wahl-Reaktionstests. Wie für die anderen Teile des NeuroCogFx existieren auch für die Reaktionszeit und Wahl-Reaktionszeit altersabhängige Normwerte (2.3.4).

2.3.7 Exekutive Funktionen

Die Tests dieser Domäne wurden bereits in anderen Domänen beschrieben, da sie unterschiedliche Bereiche gleichzeitig testen. Dabei handelt es sich um den Interferenztest aus dem zerebralen Insuffizienztest (**CITI**, 2.3.6), den Trail Making-Test Typ B (**TMTB**, 2.3.6) und die **phonematische und semantische Wortflüssigkeit** (2.3.2).

2.3.8 Testung der Händigkeit

Die Händigkeit wurde mit dem Edinburgh-Händigkeitsfragebogen festgestellt, einer modifizierten Form des Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Bei diesem Fragebogen werden dem Probanden 10 alltäglichen Tätigkeiten genannt, z.B. Schreiben, Zähne putzen, einen Löffel halten. Er soll angeben, mit welcher Hand er diese ausführt und sie pantomimisch vorführen. Wird nur die rechte oder linke Hand für eine Tätigkeit genutzt, vergibt man 2 Punkte für die entsprechende Seite. Werden beide Hände abwechselnd gebraucht wird jeweils 1 Punkt vergeben. Ergeben sich insgesamt mehr als 2 Punkte auf der nicht-dominanten Seite, so wird der Proband als Ambidexter (Beidhänder) bezeichnet. Die Information über die Händigkeit der Probanden war für die Beurteilung der motorischen Fähigkeiten (2.3.1) notwendig.

2.4 Fragebögen

Vor der Testung füllten die Probanden die folgenden 9 Fragebögen zu den Themen Fatigue, Tagesmüdigkeit, Schlafqualität und Befindlichkeit aus. Diese wurden bei Abgabe auf Vollständigkeit geprüft und patientenspezifisch kodiert. Die Kodierung erfolgte zum Zweck der Anonymisierung und war nur für an der Studie beteiligte Mitarbeiter aufschlussreich.

2.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität

2.4.1.1 Krupp's Fatigue Severity Scale (KFSS)

Der Fragebogen besteht aus 9 Fragen zur Fatigue (vgl. 1.1.1.4), z.B. zur Einschränkung körperlicher Tätigkeit durch Fatigue, zur Störung sozialer Kontakte und Minderung der Motivation (Krupp et al., 1989). Die Fragen sollen auf einer 7-stufigen Antwortskala von 1 (trifft gar nicht zu) bis 7 (trifft genau zu) beantwortet werden. Zur Auswertung wird der Mittelwert der Antwortpunkte gebildet. Von einer pathologischen Fatigue wird ab einem Mittelwert von > 4 Punkten ausgegangen (Krupp, 2007).

2.4.1.2 Daytime Sleepiness Scale (DSS)/ Tagesmüdigkeits-Skala

In diesem Fragebogen werden 9 Fragen zu Situationen gestellt, in denen tagsüber ein Einschlafen möglich ist, z.B. als Beifahrer, beim Fernsehen oder im Gespräch. In einer 4-stufigen Antwortskala von 0 (niemals) bis 3 (oft) soll der Proband die Häufigkeit des Einschlafens in diesen Situationen angeben. Zur Auswertung werden die Antwortpunkte addiert. Ab einer Punktsumme von 11 Punkten wird von einer pathologischen Tagesmüdigkeit ausgegangen (Johnson et al., 1999).

2.4.1.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)/ Fragebogen zur Tagesmüdigkeit

Der Proband soll auf einer Skala von 0 (niemals) bis 3 (sehr wahrscheinlich) angeben, wie wahrscheinlich er in 8 vorgestellten Situationen tagsüber einschläft, z.B. als Zuhörer im Theater, nach dem Mittagessen oder als Autofahrer. Die Antwortpunkte werden addiert. Bei einem Wert von 7-10 Punkten wird von einer vermehrten Tagesmüdigkeit ausgegangen, zwischen 11 und 16 Punkten von einer stark vermehrten Tagesmüdigkeit, und ab 17 Punkten von einer gefährlichen Tagesmüdigkeit (Johns, 1991).

2.4.1.4 Ullanlinna-Fragebogen (Ullanlinna)

Dieser Fragebogen dient der Unterscheidung zwischen einer Tagesmüdigkeit im Rahmen einer Narkolepsie und einer Tagesmüdigkeit aufgrund anderer Erkrankungen (Hublin et al., 1994). Er enthält 3 Teile:

Im ersten Teil wird geprüft, ob der Proband in emotionalen Zuständen wie Freude oder Angst eine Kataplexie, d.h. einen kurzzeitigen Tonusverlust der Muskulatur, oder motorische Schwächen wie z.B. weiche Knie erlebt. Im zweiten Teil wird festgestellt, ob der Proband tagsüber ungewollt einschläft, z.B. beim Lesen oder in öffentlichen Verkehrsmitteln. Im dritten Teil wird geprüft, ob und wie oft der Proband tagsüber schläft und wie lang die Einschlaf latenz in Minuten ist. Anhand der Antworten werden Punkte vergeben, von 0 Punkten für „nie“ bis zu 4 Punkten für „täglich“. Es wird der Summenwert gebildet. 14 Punkte und mehr sind ein Hinweis auf ein narkoleptisches Syndrom.

2.4.1.5 Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI)

In diesem Fragebogen werden die Schlafgewohnheiten in den letzten 4 Wochen anhand von 24 Fragen geprüft. Zunächst geht es um die Uhrzeit, zu der der Proband ins Bett geht und aufsteht, die Einschlaf latenz in Minuten und die effektive Schlafzeit pro Nacht in Stunden. Es wird folgend die Häufigkeit von Ereignissen geprüft, die die Schlafqualität beeinträchtigen, z.B. eine lange Einschlaf latenz, Atembeschwerden oder Schmerzen. Die eigene Beurteilung der Schlafqualität wird ebenso erfragt wie die Einnahme von Schlafmitteln, das Vorliegen von Tagesmüdigkeit und Antriebslosigkeit und Schnarchen oder Atempausen im Schlaf.

Mit einer Auswertungstabelle lässt sich aus den Antworten ein Punktwert von 0- 21 generieren. Ab 5 Punkten und mehr wird von einer pathologischen Schlafqualität gesprochen (Buysse et al., 1989).

2.4.2 Depressionsfragebogen (Beck Depressions-Inventar (BDI))

Der BDI dient der Erfassung einer depressiven Symptomatik (Hautzinger et al., 1995). Es werden 21 Themen angegeben, zu denen der Proband aus 4 vorgegebenen Aussagen die für ihn zutreffende ankreuzen soll. Für das Thema Traurigkeit reichen die Aussagen beispielsweise von „Ich bin nicht traurig.“ (0 Punkte) bis zu „Ich bin so traurig und unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.“ (3 Punkte). Weitere Themen betreffen u.a. Zukunftssicht, Appetit, Schuldgefühle und Selbstmordgedanken. Zur Auswertung erfolgt

eine Summenbildung aus den Antwortpunkten. Ab 11 Punkten und mehr geht man von einer leicht depressiven Stimmungslage aus, ab 18 Punkten und mehr von einer deutlich depressiven Stimmungslage.

2.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität (Quality of Life in Epilepsy Inventory (QoLiE))

Dieser Fragebogen erfasst in 10 Fragen die Lebensqualität der Probanden (Cramer et al., 1996). Er wurde ursprünglich für Epilepsie-Patienten entworfen. Eine Frage zu negativen Auswirkungen von Medikamenten wurde für unsere Verwendung gestrichen. Die Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit von Kraftlosigkeit und auf eventuell vorhandene Einschränkungen durch eine Erkrankung. Des Weiteren geht es um eine Beeinträchtigung der geistigen Leistungen, des Soziallebens und der Arbeitsfähigkeit. Die Antwortskala ist 5-stufig, von 1 (gar nicht/ nie) bis 5 (sehr stark/ immer). Zur Auswertung wird die Summe der Antwortpunkte gebildet. Normalerweise kann ab 32 Punkten von einer eingeschränkten Lebensqualität gesprochen werden. Durch den Ausschluss einer Frage mit 2 Unterpunkten ergab sich bei uns ein Grenzwert von 27 Punkten.

2.5 Statistische Auswertung

Die Rohwerte aus den neuropsychologischen Testverfahren und Fragebögen wurden mithilfe der SPSS Statistik-Software, Version 17.0 für Windows® ausgewertet (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Das festgelegte Signifikanzniveau α betrug 0,05. Nach Erstellung einer deskriptiven Statistik wurde, um signifikante Gruppenunterschiede festzustellen, eine einfaktorielle ANOVA mit Scheffé-Prozedur durchgeführt, bzw. für nicht normalverteilte Tests ein Kruskal-Wallis-Test mit paarweisem Gruppenvergleich. In der anschließenden Univariaten Varianzanalyse wurde der Einfluss der Kovariaten Alter, Motorik (Pb bim), Fatigue (KFSS) und Depression (BDI) getestet. Außerdem erfolgte ein Vergleich der Test-Ergebnisse der einzelnen Probanden mit den Normwerten für die jeweiligen Tests. Als auffällig beurteilt wurde ein Ergebnis, wenn es mehr als 1 Standardabweichung von dem angegebenen Mittelwert abwich.

3. Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Tabelle 1 im Anhang gibt die Anzahl der Probanden und die Altersverteilung mit Minimum, Maximum und Standardabweichung wieder. Außerdem sind der Bildungsgrad innerhalb der Gruppen anhand des höchsten Schulabschlusses und die mittlere Krankheitsdauer in Jahren in den Patientengruppen aufgeführt.

Bei nahezu identischer Probandenanzahl in den Gruppen (25 bzw. 26) bestand bei den DM1-Patienten eine Überzahl weiblicher Probanden (15 vs. 10 männliche Probanden), während bei den DM2-Patienten und den Kontrollprobanden die männlichen Probanden in der Überzahl waren (14 vs. 12 weibliche Probanden). In einer statistischen Analyse mittels Chi-Quadrat nach Pearson zeigte sich jedoch kein signifikanter Gruppenunterschied hinsichtlich des Geschlechtes ($p=0,523$; Tab. 2).

Die Altersverteilung war nicht homogen: während das maximale Alter bei allen Gruppen um 71 Jahre lag, wies das minimale Alter in der DM2-Gruppe (38,0 Jahre) im Vergleich zu DM1-Patienten (18,6 Jahre) und Kontrollprobanden (19,3 Jahre) nach oben ab. Die Gruppe der DM2-Patienten wies auch das höchste mittlere Alter auf: 51,8 Jahre vs. 48,8 Jahre bei den Kontrollprobanden und 43,1 Jahre bei den DM1-Patienten. Mittels einer einfaktoriellen ANOVA zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich des Alters zwischen DM1- und DM2-Patienten ($p=0,024$, Tab. 2).

Die meisten Abiturienten (10) gab es in der Gruppe der DM2-Patienten, gefolgt von den Kontrollprobanden mit 9 und den DM1-Patienten mit 8 Abiturienten. Während sich in der Gruppe der Kontrollprobanden die höchste Anzahl von Probanden mit mittlerer Reife fand (11 vs. 8 bei DM2 und 7 bei DM1), gab es die höchste Anzahl an Probanden mit Hauptschulabschluss in der Gruppe der DM1-Patienten (10 vs. 8 bei DM2 und 6 bei den Kontrollprobanden). Trotz dieser Verteilung hinsichtlich des Bildungsgrades wies eine Testung mit Chi-Quadrat nach Pearson keinen signifikanten Gruppenunterschied auf ($p=0,698$, Tab. 2).

Der Mittelwert der Krankheitsdauer in Jahren wies eine Differenz um 2,3 Jahre zwischen den Patientengruppen auf (14,3 Jahre bei DM1 vs. 12 Jahre bei DM2). Diese Differenz führte in einer einfaktoriellen ANOVA nicht zu einem signifikanten Gruppenunterschied ($p=0,343$, Tab. 2).

Alle DM1-Patienten litten an einer adulten, klassischen Form der Erkrankung.

Im Rahmen der neuropsychologischen Testung kam es zu wenigen Ausfällen: Im TMTA und TMTB konnten die Ergebnisse von jeweils einem DM1-Patienten und Kontrollprobanden nicht verwendet werden. Bei den Fragebögen ergaben sich mehr Ausfälle (Tab. 3): Ein Kontrollproband gab keine Fragebögen zu Auswertung ab. Zusätzlich konnten beim ESS und BDI die Ergebnisse von einem weiteren Kontrollprobanden nicht verwertet werden, sowie beim QuoLiE die Ergebnisse von 2 weiteren Kontrollprobanden und von insgesamt 4 DM2-Patienten. Beim PSQI waren die Ergebnisse von jeweils einem DM1- und DM2-Patienten nicht verwertbar.

3.2 Klinische Untersuchung (MIRS)

Von allen 25 DM1-Patienten wurde keiner in der neurologischen Untersuchung in den MIRS-Grad 1 eingestuft, der keiner muskulären Einschränkung entspricht. 4 Patienten zeigten eine geringe muskuläre Symptomatik mit einer Myotonie, einer Schwäche der Gesichtsmuskulatur und Ptosis, sodass eine Einstufung in Grad 2 erfolgte. Ebenso 4 Patienten wiesen eine distale Muskelschwäche ohne proximale Schwäche auf, die die Fingermuskulatur und die Fußheber betrafen, und entsprachen somit Grad 3. Der größte Anteil der DM1-Patienten (15) wurde in Grad 4 der MIRS eingestuft, da bei ihnen neben einer distalen Muskelschwäche auch eine milde bis moderate proximale Muskelschwäche nachweisbar war, die sich in der Oberarm- und Schultermuskulatur sowie in der Oberschenkel- und Hüftmuskulatur zeigte. 2 DM1-Patienten zeigten sich stark betroffen mit einem Kraftgrad der proximalen Muskulatur nach MRC von $\leq 3/5$ und wurden daher in Grad 5 der MIRS eingestuft (Tab. 4).

3.3 Neuropsychologische Testung

3.3.1 Motorik

In dieser Domäne zeigten sich im Mittelwerte-Vergleich in fast allen Tests nur geringe Unterschiede zwischen den Patientengruppen, während sich die Kontrollprobanden von den Patientengruppen in der Tendenz unterschieden (Tab. 5). In der statistischen Analyse mit einer einfaktoriellen ANOVA bzw. dem Kruskal-Wallis-Test erwiesen sich die beobachteten Tendenzen mit Ausnahme des Pegboard Assembly als signifikant (Tab. 6).

Die Kontrollprobanden erzielten in den **Pegboard-Testungen** (hohe Punktzahl entspricht guter Leistung) im Mittelwert die höchsten Punktwerte: Mit der rechten Hand waren dies 14,4 Punkte, im Vergleich zu 12,2 und 12,4 Punkten, die von DM1- bzw. DM2-Patienten im Mittel erreicht wurden. Mit der linken Hand und in der bimanuellen Testung wich der Mittelwert der DM1-Patienten (11,2 bzw. 9,6 Punkte) nach unten von dem der DM2-Patienten ab (12,7 bzw. 10,3 Punkte). Im Assembly erzielten die DM2-Patienten einen etwas geringeren Mittelwert (29,2 Punkte) als die DM1-Patienten (30,7 Punkte). Exemplarisch stellt Abbildung 1 die unterschiedliche Mittelwertverteilung für die bimanuelle Testung dar.

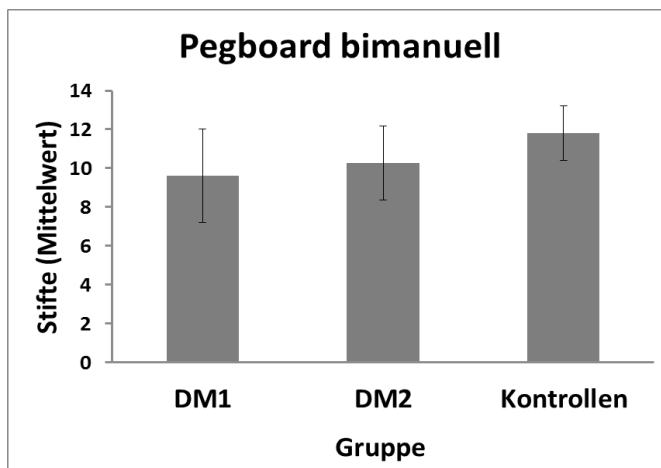


Abb. 1: Mittelwerte der Gruppen im Purdue Pegboard bimanuell. Auf der Y-Achse ist der Mittelwert der Anzahl der platzierten Stifte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken demonstrieren die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Die Kontrollprobanden unterschieden sich im Pegboard rechts und bimanuell signifikant von beiden Patientengruppen ($p = 0,005$ und $p = <0,001$). Im Pegboard links unterschieden sich die Kontrollprobanden und DM1-Patienten signifikant voneinander ($p = <0,001$). Im Assembly ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,156$; Tab. 6).

In der Univariaten Varianzanalyse zeigte sich ein Einfluss der Kovariate Fatigue auf Pegboard rechts und bimanuell: Der signifikante Gruppenunterschied fiel darunter weg ($p = 0,267$ bzw. $p = 0,096$). Die Kovariate Depression führte im Pegboard rechts zu einem Wegfall des Gruppenunterschiedes ($p = 0,108$; Tab. 7).

Im Vergleich der einzelnen Test-Ergebnisse des Pegboard mit den Normwerten (Tab. 8) zeigte sich, dass in den Patientengruppen jeweils der höchste Prozentsatz an Test-Ergebnissen außerhalb der Normwerte zu finden war, und zwar bei den DM1-Patienten beim Pegboard links und bimanuell (68 % bzw. 76 %) und bei den DM2-Patienten beim Pegboard rechts und Assembly (57,7 % bzw. 65,4 %).

In den **Motorischen Sequenzen** (rechts, links, bimanuell und Winken; hohe Punktzahl spricht für auffällige Durchführung der Bewegungen) bewegten sich die Mittelwerte der DM1-Patienten im höchsten Punktbereich der 3 Gruppen (1,8 bis 2,0). Die DM2-Patienten wiesen Werte von 1,3 bis 1,4 Punkte auf und lagen damit zwischen den Mittelwerten der Kontrollprobanden (1,0 bis 1,1 Punkte) und der DM1-Patienten. Der Motorik-Score zeigte dieselbe Tendenz wie die einzelnen Tests (DM1: 5,6, DM2: 4,2, Kontrollen: 3,2 Punkte; Tab. 5). Am Beispiel der Motorischen Sequenzen links zeigt Abbildung 2 die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Gruppen in den Punktwerten.

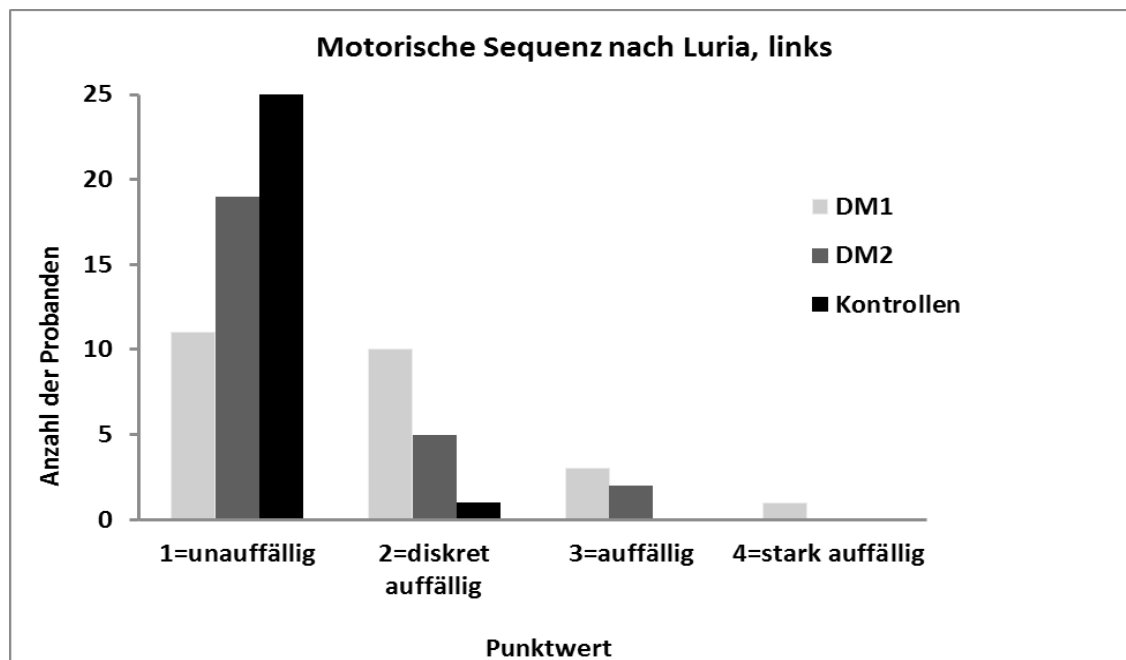


Abb. 2: Verteilung der Punktwerte in den Motorischen Sequenzen links anhand eines Balkendiagramms. Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Probanden aufgeführt, auf der X-Achse sind die 4 Punktwerte aufgeführt, die in den Motorischen Sequenzen erzielt werden können. Die 3 Probandengruppen sind wie in der Legende aufgeführt farblich unterschiedlich gekennzeichnet

In der weiteren Analyse mittels Kruskal-Wallis-Test bestätigten sich alle Tendenzen als signifikant: In den Motorischen Sequenzen rechts und links unterschieden sich die Kontrollprobanden signifikant von den DM1-Patienten ($p = 0,001$ und $p = <0,001$). In der bimanuellen Testung, dem Motorik-Score und dem Winken unterschieden sich Kontrollprobanden und DM2-Patienten signifikant von den DM1-Patienten (alle $p = <0,001$, Tab. 6). Die Univariate Varianzanalyse zeigte keinen Einfluss einer Kovariate auf die Motorischen Sequenzen.

Verglichen mit den Normwerten gab es in der DM1-Gruppe die meisten Probanden mit stark auffälliger Durchführung (Tab. 8): Jeweils 4 % der DM1-Patienten in den Motorischen Sequenzen rechts, links und Winken und 16 % in den Motorischen Sequenzen bimanuell. Demgegenüber zeigten nur 3,9 % der DM2-Patienten in den Motorischen Sequenzen bimanuell eine stark auffällige Durchführung, und kein DM2-Patient war in den übrigen Motorischen Sequenzen stark aufgefallen. Einen auffälligen Befund wiesen mit Ausnahme der Motorischen Sequenzen rechts ebenfalls am häufigsten die DM1-Patienten auf (12 % in den Motorischen Sequenzen rechts und links, 8 % im bimanuellen Bereich und 20 % beim Winken, gegenüber 15,4 % der DM2-Patienten in den Motorischen Sequenzen rechts).

3.3.2 Sprache

In allen Tests dieser Domäne wiesen die DM2-Patienten niedrigere Mittelwerte auf als die DM1-Patienten und Kontrollprobanden (Tab. 9). Hohe Punktwerte entsprachen hier einer guten Leistung in den Tests.

Im **Boston Naming Test** erreichten die Kontrollprobanden den höchsten Wert mit 56,4 Punkten. Die DM1-Patienten erzielten einen mittleren Wert von 54,8 Punkten, während die DM2-Patienten mit 53,3 Punkten den niedrigsten Wert erreichten. Abbildung 3 demonstriert exemplarisch für diese Domäne die Verteilung der Mittelwerte im Boston Naming Test. Die Differenz der Mittelwerte führte im Kruskal-Wallis-Test nicht zu einem signifikanten Gruppenunterschied ($p = 0,182$; Tab. 6), und das Ergebnis wurde durch keine Kovariate beeinflusst. Die DM2-Gruppe enthielt die meisten Patienten mit einem von der Norm abweichenden Test-Ergebnis (23,1 %, ggü. 16 % bei DM1 und 7,7 % bei den Kontrollprobanden; Tab. 8).

Auch in der **phonematischen und semantischen Wortflüssigkeit** lagen die DM2-Patienten mit den Mittelwerten (29,4 bzw. 22,1 Wörter) hinter den DM1-Patienten, die eine mittlere Position einnahmen (30,8 bzw. 24,0 Wörter). Die Kontrollprobanden erzielten die höchsten Werte (32,9 und 24,9 Wörter). Diese Tendenzen erwiesen sich jedoch in der einfaktoriellen ANOVA als nicht signifikant ($p = 0,363$ und $p = 0,196$; Tab. 6). Es zeigte sich in der Univariaten Varianzanalyse kein Einfluss einer Kovariate auf dieses Ergebnis. Auch in diesen Tests fanden sich die meisten Probanden mit Ergebnissen außerhalb der Norm in der DM2-Gruppe: 57,7 % in der phonematischen Wortflüssigkeit, 19,2 % in der semantischen Wortflüssigkeit (Tab. 8).

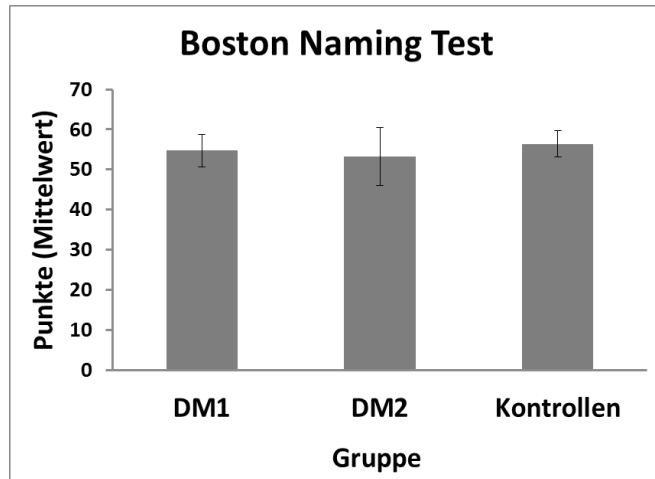


Abb. 3: Punkteverteilung im Vergleich der Mittelwerte im Boston Naming Test. Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Punkte aufgetragen, die im Mittel erzielt wurden, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen an

3.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten

Im **Mosaik-Test** (hoher Punktwert entspricht guter Leistung) wiesen DM2-Patienten und Kontrollprobanden nahezu den gleichen Mittelwert von 29,0 bzw. 28,9 Punkten auf. Die DM1-Patienten wichen mit einem Mittelwert von 23,4 Punkten davon ab (Abb. 4, Tab. 9). Dieser Unterschied erwies sich in der einfaktoriellen ANOVA als nicht signifikant ($p=0,067$; Tab. 6). Unter Berücksichtigung des Alters in der Univariaten Varianzanalyse fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen DM1-Patienten einerseits und DM2-Patienten und Kontrollprobanden andererseits ($p=0,002$; Tab. 7). In der DM1-Gruppe fanden sich die meisten Probanden mit Ergebnissen außerhalb der Normwerte: 28 %, ggü. 3,9 % in der DM2-Gruppe und 7,7 % bei den Kontrollprobanden (Tab. 8).

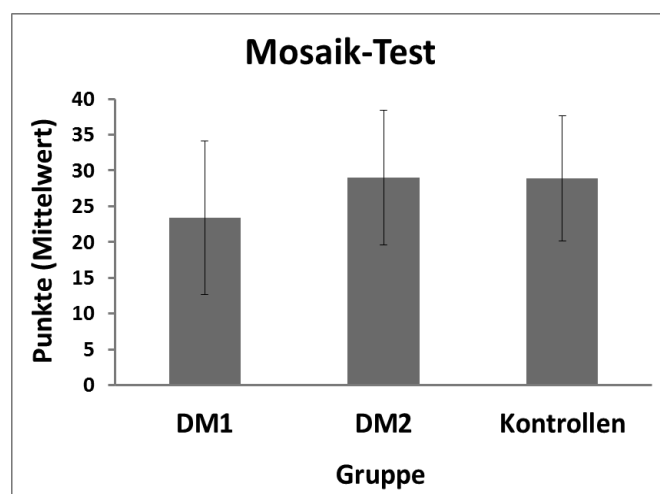


Abb. 4: Mittelwerte der Gruppen im Mosaik-Test. Auf der Y-Achse ist die Anzahl der erzielten Punkte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Anhand der Fehlerbalken ist die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen dargestellt

3.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen

Im **Test zum verbalen Gedächtnis** (hohe Punktzahl entspricht guter Leistung) erzielten die DM1-Patienten den höchsten Mittelwert mit 43,3 Punkten. Die Kontrollprobanden wiesen einen mittleren Wert von 41,1 Punkten auf, die DM2-Patienten erreichten 39,3 Punkte (Abb. 5, Tab. 9). Diesen Tendenzen entsprechend unterschieden sich DM1- und DM2-Patienten signifikant voneinander ($p = 0,033$; Tab. 6). Unter dem Einfluss der Kovariate Alter in der Univariaten Varianzanalyse fiel der signifikante Gruppenunterschied weg ($p = 0,225$; Tab. 7). Hinsichtlich der Normwerte gab es nur in der DM2-Gruppe Probanden mit auffälligen Ergebnissen: 11,5 % (Tab. 8).

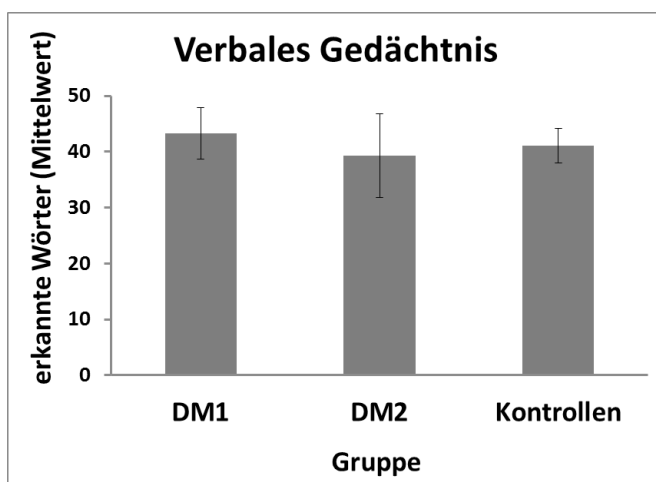


Abb. 5: mittlere Anzahl erkannter Wörter im Test zum verbalen Gedächtnis. Auf der Y-Achse ist die Anzahl erkannter Wörter aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken demonstrieren die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

3.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen

Im **figuralen Gedächtnis-Test** (hohe Punktwerte entsprechen guter Leistung) lagen die Mittelwerte der Patientengruppen nahe beieinander: Die DM1-Patienten erreichten 12,4 Punkte und die DM2-Patienten 12,2 Punkte, während der Mittelwert der Kontrollprobanden bei 13,1 lag (Abb. 6, Tab. 9). Mit der einfaktoriellen ANOVA fand sich dementsprechend kein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,825$; Tab. 6), und keine Kovariate beeinflusste dieses Ergebnis. Demgegenüber gab es im Vergleich mit den Normwerten einen deutlichen Unterschied zwischen den Patientengruppen: Während in der DM2-Gruppe und in der Gruppe der Kontrollprobanden jeweils 15,4 % der Probanden Ergebnisse außerhalb der Normwerte erzielten, waren es in der DM1-Gruppe nur 8 % der Probanden (Tab. 8).

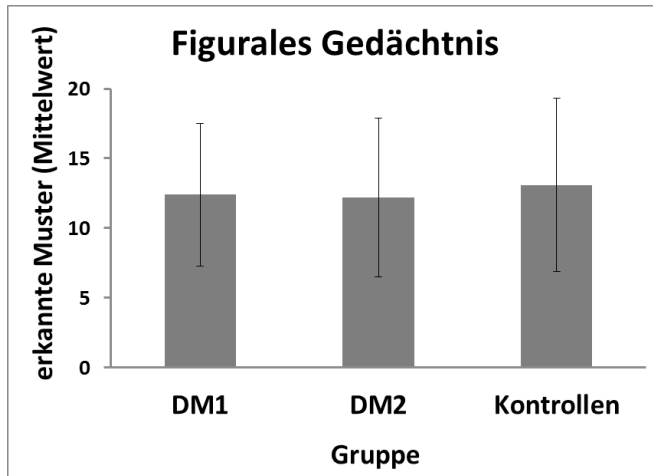


Abb. 6: Mittelwerte der Gruppen im Test zum figuralen Gedächtnis. Auf der Y-Achse ist die Anzahl erkannter Muster aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen dar

3.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit

In allen Tests dieser Domäne wurden zur Bewertung Zeiten gemessen; eine längere Zeitdauer entspricht einem schlechteren Ergebnis.

Im **zerebralen Insuffizienz-Test, Untertest Symbole (CITS)** bestand eine geringe Differenz der Mittelwerte von DM1-Patienten (19,2 sek) und DM2-Patienten (20,5 sek). Die Kontrollprobanden benötigten im Mittel die geringste Zeit mit 15,4 sek. Abbildung 7 stellt die Mittelwerteverteilung im CITS exemplarisch für diese Domäne dar. Der **Untertest Interferenz (CITI)** zeigte eine ähnliche Verteilung der Mittelwerte (Tab. 10).

Diese Tendenzen erwiesen sich in der einfaktoriellen ANOVA als signifikant: In beiden Tests unterschieden sich die Kontrollprobanden signifikant von den Patientengruppen ($p = 0,001$ bzw. $p < 0,001$; Tab. 6). Unter dem Einfluss der Kovariate Fatigue kam es in der Univariaten Varianzanalyse bei beiden Untertests zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes (CITS $p = 0,105$, CITI $p = 0,085$; Tab. 7). Der Untertest Interferenz wurde auch durch die Kovariate Motorik beeinflusst, es kam zu einem grenzwertigen Signifikanzverlust ($p = 0,053$). Ein Vergleich der Ergebnisse mit den Normwerten konnte beim zerebralen Insuffizienz-Test nicht erfolgen, da dafür der IQ-Wert der Probanden hätte bekannt sein müssen.

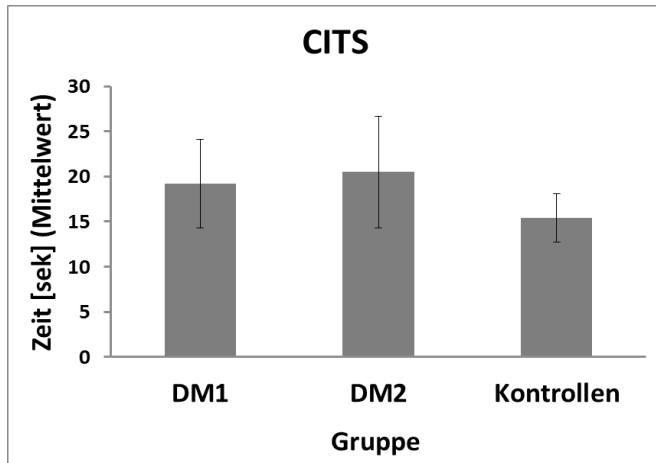


Abb. 7: Mittelwerte der Gruppen im zerebralen Insuffizienztest, Untertest Symbole. Auf der Y-Achse ist die benötigte Zeit in Sekunden aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Anhand der Fehlerbalken ist die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen dargestellt

Im **Trail-Making-Test Typ A und B** wies die Gruppe der DM2-Patienten jeweils den höchsten Mittelwert auf (42,9 bzw. 100,3 sek; Tab. 10). Im Typ A lagen die Mittelwerte von DM1-Patienten und Kontrollprobanden nah beieinander (33,3 bzw. 34,0 sek), während im Typ B eine Differenz vorlag (95,3 bzw. 80,7 sek). Diese Differenz führte zu keinen signifikanten Gruppenunterschieden (TMTA $p = 0,168$, TMTB $p = 0,331$; Tab. 6), und es zeigte sich kein Einfluss einer Kovariate auf dieses Ergebnis. Im Typ A enthielt die DM2-Gruppe die meisten Probanden mit einem Ergebnis, das von den Normwerten abwich (34,6 %; Tab. 8), im Typ B war dies in der DM1-Gruppe der Fall (37,5 %).

In der **Reaktionszeit-Testung** erzielten die DM2-Patienten den höchsten Mittelwert mit 288,5 msek. Die DM1-Patienten (267,0 msek) nahmen eine Mittelstellung zwischen DM2 und Kontrollprobanden (255,2 msek) ein (Tab. 10). Diese Unterschiede in den Mittelwerten erwiesen sich im Kruskal-Wallis-Test als nicht signifikant ($p = 0,103$; Tab. 6), und das Ergebnis wurde in der Univariaten Varianzanalyse durch keine Kovariate beeinflusst. Im Abgleich mit den Normwerten zeigten sich in der DM2-Gruppe die meisten Probanden mit einem auffälligen Ergebnis (23,1 %; Tab. 8).

Im **Test der Wahl-Reaktionszeit** wiesen die DM2-Patienten ebenfalls die längste Reaktionszeit im Mittel auf (438,2 msek), wobei die DM1-Patienten eine kürzere Reaktionszeit erreichten (365,7 msek) als die Kontrollprobanden (379,3 msek, Tab. 10, Abb. 8). Diese Differenz der Mittelwerte führte zu einem signifikanten Gruppenunterschied zwischen DM1-Patienten und Kontrollprobanden im Vergleich zu den DM2-Patienten ($p = 0,002$; Tab. 6). Der Gruppenunterschied wurde durch keine Kovariate beeinflusst. Die DM2-Gruppe enthielt die meisten Probanden mit einem Ergebnis außerhalb der Normwerte in der Wahl-Reaktionszeit (34,6 %; Tab. 8).

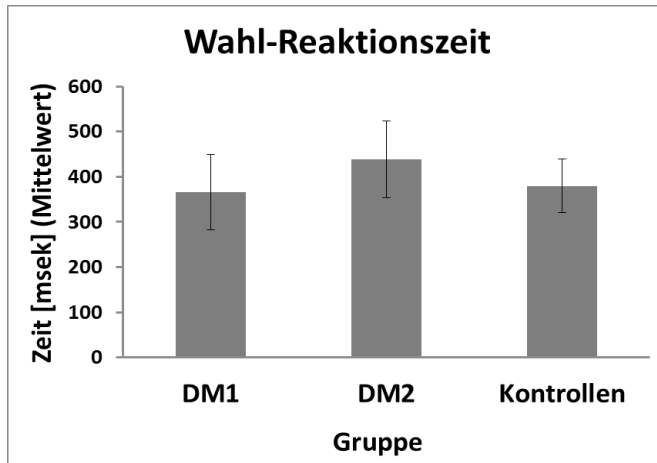


Abb. 8: Mittelwerte der Gruppen im Test der Wahl-Reaktionszeit. Auf der Y-Achse ist die benötigte Zeit in Millisekunden dargestellt, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen dar

Durch die Subtraktion des Median der Reaktionszeit wurde die Wahl-Reaktionszeit korrigiert, um die reine Aufmerksamkeits- und Exekutiv-Funktion zu erhalten (WahlRZ - RZ). Durch diese Korrektur änderte sich die Mittelwertverteilung der Gruppen nicht (Tab. 10), weshalb auf eine Abbildung verzichtet wurde. Nach Korrektur der Wahl-Reaktionszeit unterschieden sich jedoch nur noch DM1- und DM2-Patienten signifikant voneinander ($p = 0,017$; Tab. 6). Die korrigierte Wahl-Reaktionszeit wurde durch die Kovariate Alter beeinflusst: Es kam zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes ($p = 0,089$; Tab. 7).

Auch in der **Interferenz-Reaktionszeit** waren die DM2-Patienten im Mittel am langsamsten (442,7 msek), doch lag hier der Mittelwert von DM1-Patienten und Kontrollprobanden sehr nah beieinander (390,6 bzw. 394,9 msek; Tab. 10). Die Differenz der Mittelwerte zwischen DM1- und DM2-Patienten erwies sich als signifikant ($p = 0,019$; Tab. 6). Durch die Kovariate Alter fiel der signifikante Gruppenunterschied jedoch weg ($p = 0,074$; Tab. 7). 30,8 % der DM2-Patienten erzielten Ergebnisse außerhalb der Norm in der Interferenz-Reaktionszeit, gegenüber 20 % der DM1-Patienten und 19,2 % der Kontrollprobanden (Tab. 8).

Eine Korrektur der Mittelwerte durch Abzug des Median der Reaktionszeit (Interferenz-RZ - RZ, analog zur Wahl-Reaktionszeit) führte zu einer Differenz zwischen DM1-Patienten und Kontrollprobanden (123,6 bzw. 139,7 msek; Tab. 10), die jedoch nicht signifikant war.

3.3.7 Exekutive Funktionen

Alle Tests dieser Domäne wurden bereits in anderen Domänen aufgeführt (zerebraler In-

suffizienz-Test: Untertest Interferenz, Trail-Making-Test Typ B, phonematische und semantische Wortflüssigkeit). Daher wird hier nur am Beispiel des zerebralen Insuffizienztests in Form eines Balkendiagrammes auf die Mittelwerteverteilung eingegangen (Abb. 9). In diesem Test zeigte sich der einzige signifikante Gruppenunterschied dieser Domäne: die Kontrollprobanden unterschieden sich signifikant von beiden Patientengruppen ($p = <0,001$; Tab. 6). Dieser Gruppenunterschied fiel unter dem Einfluss der Kovariaten Motorik und Fatigue weg ($p = 0,053$ bzw. $p = 0,085$; Tab. 7).

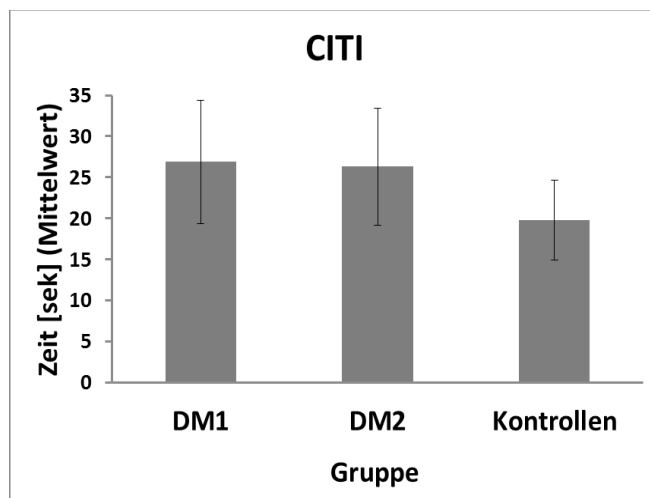


Abb. 9: Mittelwerte der Gruppen im zerebralen Insuffizienztest, Untertest Interferenz. Auf der Y-Achse ist die von den Probanden benötigte Zeit in Sekunden aufgeführt, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen dargestellt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen ist anhand von Fehlerbalken dargestellt

3.3.8 Testung der Händigkeit

Die Testung der Händigkeit mittels des Edinburgh-Händigkeitsfragebogens zeigte eine Mehrheit an Rechtshändern im Probandenkollektiv: 69 versus 4 Linkshändern und 4 Ambidextrern. Bei Letzteren handelte es sich in 2 Fällen um Kontrollprobanden und in jeweils einem Fall um einen DM1- und DM2-Patienten. Die beiden Kontrollprobanden berichteten, dass sie, obwohl ursprünglich linkshändig, in der Kindheit zum Schreiben mit rechts erzogen wurden.

3.4 Ergebnisse der Fragebögen

3.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität

Bei allen Fragebögen aus diesem Themenbereich entspricht eine höhere Punktzahl einer größeren Tendenz für eine Fatigue, für eine relevante Tagesmüdigkeit oder für eine

geringe Schlafqualität. Die Mittelwerte der Fragebögen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Im **Krupp's Fatigue Severity Scale (KFSS)** unterschieden sich DM1- und DM2- Patienten nicht wesentlich bzgl. der Fatigue, (4,3 bzw. 4,5 Punkte) während die Kontrollprobanden einen deutlich geringeren Wert von 2,3 Punkten im Durchschnitt erreichten (Abb. 10). Diese Tendenz erwies sich in der einfaktoriellen ANOVA als signifikant ($p = < 0,001$; Tab. 6), und es zeigte sich keine Beeinflussung des Ergebnisses durch Kovariaten. Auch hinsichtlich der Abweichung von den Normwerten wurde ein Unterschied zwischen den Patientengruppen und den Kontrollprobanden deutlich: 68 % der DM1-Patienten und 65,4 % der DM2-Patienten erzielten im KFSS Werte, die für eine relevante Fatigue sprechen, während dies bei keinem der Kontrollprobanden der Fall war (Tab. 8).

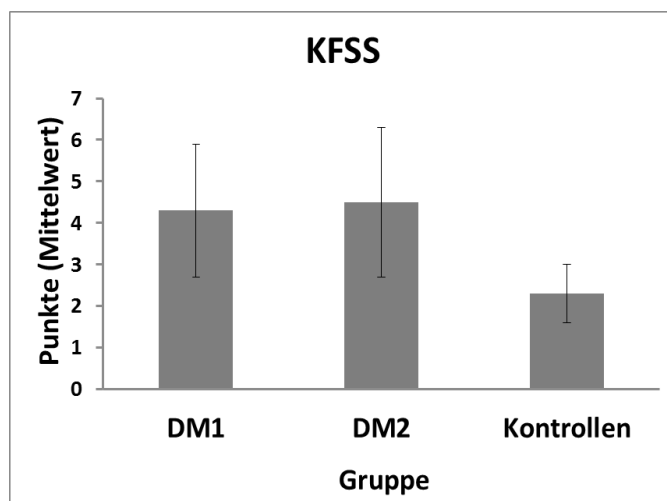


Abb. 10: Mittelwerte der Gruppen im Krupp's Fatigue Severity Scale (KFSS). Auf der Y-Achse ist die Anzahl der erzielten Punkte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen dar

Im **Daytime Sleepiness Scale (DSS)**, **Epworth Sleepiness Scale (ESS)** und **Ullanlinna-Fragebogen** erreichten die DM1-Patienten jeweils die höchsten Mittelwerte (10,8, 9,2 und 9,2 Punkte; Tab. 11). Die DM2- Patienten lagen bei diesen Fragebögen mit ihren Mittelwerten zwischen den DM1- Patienten und den Kontrollprobanden. Exemplarisch zeigt Abbildung 11 die Mittelwerteverteilung beim DSS. Die Unterschiede in den Mittelwerten bestätigten sich als signifikant: Die Kontrollprobanden unterschieden sich von den DM1-Patienten (DSS $p = 0,002$, ESS $p = 0,009$, Ullanlinna $p = 0,005$; Tab. 6). Es zeigte sich in der Univariaten Varianzanalyse ein Einfluss der Kovariaten Depression und Motorik auf den Epworth Sleepiness Scale, darunter fiel der signifikante Gruppenunterschied weg ($p = 0,059$ bei Kovariate Depression, $p = 0,109$ bei Kovariate Motorik; Tab. 7). Eine Tagesmüdigkeit nach den Ergebnissen des DSS lag bei 52 % der DM1- und bei

38,5 % der DM2-Patienten vor, und hinsichtlich des ESS lag bei 80 % der DM1-Patienten eine vermehrte oder starke Müdigkeit am Tage vor, gegenüber 57,7 % der DM2-Patienten (Tab. 8).

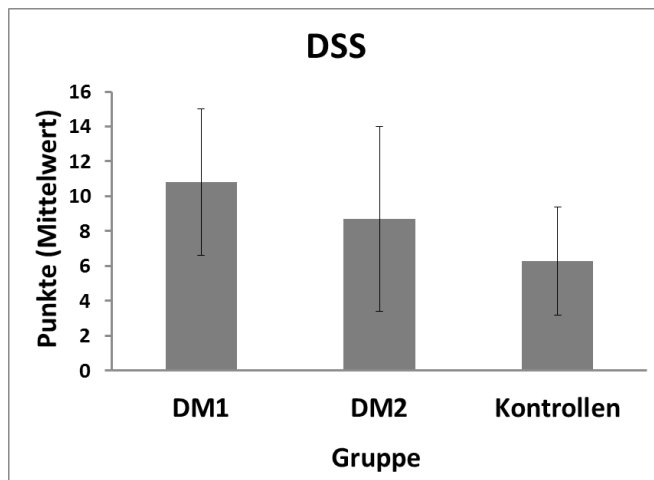


Abb. 11: Mittelwerte der Gruppen im Datime Sleepiness Scale (DSS). Auf der Y-Achse ist die Anzahl der erzielten Punkte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken demonstrieren die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

Im **Fragebogen zur Schlafqualität (PSQI)** lagen die Werte der DM2-Patienten im Mittel am höchsten (6,2 Punkte). Darauf folgten die DM1-Patienten (5,4 Punkte) und die Kontrollprobanden (3,2 Punkte, Tab. 11). Dieser Tendenz entsprechend ergab sich ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen DM2-Patienten und Kontrollprobanden ($p=0,006$; Tab. 6), der unter dem Einfluss der Kovariate Depression wegfiel ($p=0,659$; Tab. 7). Auch hinsichtlich der Abweichung von den Normwerten unterschieden sich DM2-Patienten und Kontrollprobanden am stärksten (Tab. 8): während von den DM2-Patienten 60 % ein auffälliges Ergebnis erzielten, waren es bei den Kontrollprobanden nur 20 %. In der DM1-Gruppe erfüllten 50 % die Kriterien für eine eingeschränkte Schlafqualität.

3.4.2 Depressionsfragebogen

Im **Beck Depressions-Inventar (BDI)** entspricht eine höhere Punktzahl einer größeren Tendenz zu depressiver Symptomatik. Den höchsten Mittelwert wies die Gruppe der DM2-Patienten auf (9,8 Punkte). Die DM1-Patienten lagen mit einem Mittelwert von 8,4 Punkten nah an diesem Ergebnis. Die Kontrollprobanden erzielten einen sehr niedrigen Wert von 2,3 Punkten (Abb. 12, Tab. 11). Mittels Kruskal-Wallis-Test wurde zwischen beiden Patientengruppen einerseits und den Kontrollprobanden andererseits ein signifikanter Gruppenunterschied deutlich ($p < 0,001$; Tab. 6). Die Kovariate Fatigue führte zu einem Verlust des signifikanten Gruppenunterschiedes ($p=0,282$; Tab. 7). Auch im Vergleich mit den Normwerten weist die DM2-Gruppe die höchste Anzahl von Probanden

mit auffälligen Ergebnissen auf: 23,1 % erfüllen die Kriterien für eine leicht depressive Stimmungslage, und 19,2 % diejenigen für eine deutlich depressive Stimmungslage (Tab. 8).

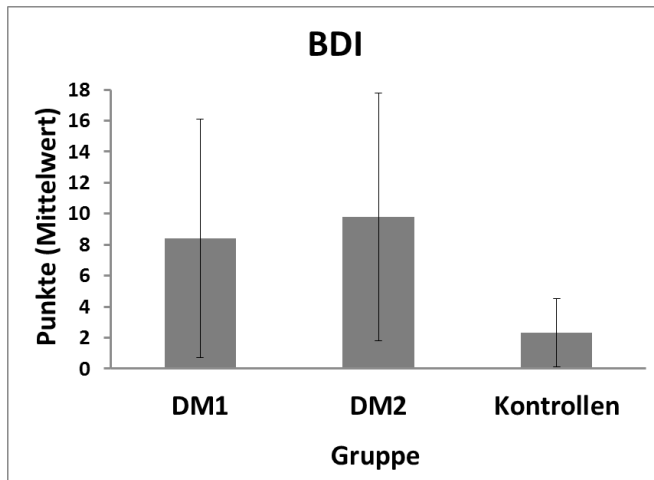


Abb. 12: Verteilung der Mittelwerte in den Gruppen beim Beck Depressions-Inventar (BDI). Auf der Y-Achse ist die Anzahl der erzielten Punkte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen ist durch Fehlerbalken dargestellt

3.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität

Im Fragebogen Quality of Life in Epilepsy Inventory (QoLiE) erzielten die Patientengruppen nah beieinander liegende Mittelwerte von 27,5 und 28,7 Punkten, während die Kontrollprobanden eine deutlich niedrigere Punktzahl im Mittel erreichten (14,8 Punkte; Abb. 13, Tab. 11). Eine höhere Punktzahl spricht hier für eine tendenziell eingeschränkte Lebensqualität. Im Kruskal-Wallis-Test führte die Differenz zu einem signifikanten Gruppenunterschied zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe ($p = <0,001$; Tab. 6). Dieses Ergebnis wurde durch keine Kovariate beeinflusst. Der Vergleich der Test-Ergebnisse mit den Normwerten zeigte ein auffälliges Ergebnis bei 52 % der DM1-Patienten und 45,5 % der DM2-Patienten, gegenüber 4,3 % bei den Kontrollprobanden (Tab. 8).

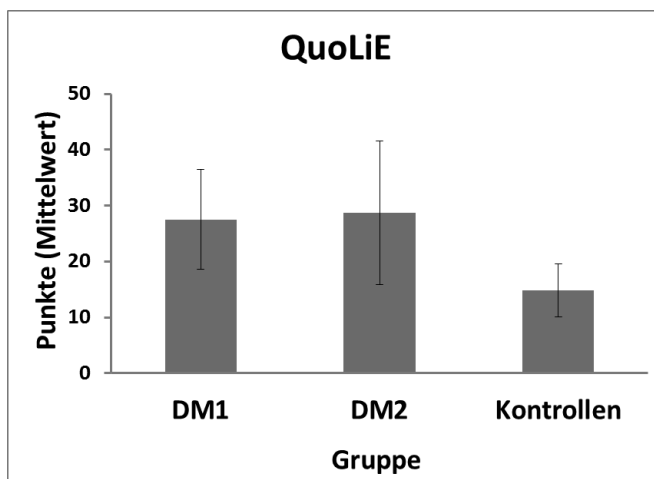


Abb. 13: Mittelwerte der Gruppen im Fragebogen zur Lebensqualität (QoLiE). Auf der Y-Achse ist die Anzahl der erzielten Punkte aufgetragen, auf der X-Achse sind die 3 Probandengruppen aufgeführt: DM1-Patienten, DM2-Patienten und Kontrollprobanden. Die Fehlerbalken demonstrieren die Standardabweichung in den einzelnen Gruppen

4. Diskussion

4.1 Probandenkollektiv

Die **Anzahl** der Probanden in den einzelnen Gruppen war nahezu gleich: 25 in der DM1-Gruppe, 26 jeweils in der DM2- und in der Kontrollprobanden-Gruppe. Verzerrungen der neuropsychologischen Test-Ergebnisse aufgrund einer unausgeglichene Anzahl sind unwahrscheinlich. Die Ausfälle von jeweils einem DM1-Patienten und Kontrollprobanden in den Tests TMTA und TMTB hatten ihre Ursache in einer mangelnden Beherrschung des Alphabets, so dass die Aufgabe nicht gelöst werden konnte (Tab. 3). Bei den Fragebögen kam es zu mehr Ausfällen, bedingt durch ihre Beantwortung vor der Testung, so dass dabei entstandene Fehler oder Missverständnisse die Auswertung nicht zuließen. Mit Ausnahme des QuoLiE blieben die Gruppengrößen durch diese Ausfälle nahezu konstant, so dass allenfalls von einem geringen Einfluss auf die Ergebnisse der statistischen Auswertung ausgegangen werden kann. Eine gemeinsame Bearbeitung der Fragebögen mit den Probanden im Rahmen der klinischen Testung hätte vermutlich die meisten Ausfälle verhindern können. Aufgrund der langen Untersuchungsdauer von bereits 2,5 Stunden wäre dies den Probanden jedoch nicht zumutbar gewesen.

Es fand sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der **Geschlechterverteilung** zwischen den Gruppen, auch wenn in der DM1-Gruppe mehr Frauen als Männer waren (15 vs. 10), während es sich in der DM2- und Kontrollprobanden-Gruppe umgekehrt verhielt, jedoch mit einem geringeren Unterschied (12 vs 14).

In der **Altersverteilung** unterschieden sich die Patientengruppen nicht signifikant von der Kontrollprobanden-Gruppe. Allerdings unterschieden sich die beiden Patientengruppen bzgl. des mittleren Alters (Tab. 1), wobei die DM1-Gruppe ein signifikant geringeres Alter aufwies. Das war hinsichtlich des typischen früheren Erkrankungsbeginns bei DM1, bei der vorliegenden adulten, klassischen Form in der Adoleszenz oder dem frühen Erwachsenenalter, zu erwarten gewesen, während er bei der DM2 meist in der 4. Lebensdekade liegt. Demzufolge ist nachvollziehbar, dass die Patientengruppen keine signifikant unterschiedliche Krankheitsdauer aufwiesen (siehe unten): Wenn die DM1-Patienten nahezu die gleiche Krankheitsdauer aufwiesen wie die DM2-Patienten, dabei aber in früherem Alter erkrankten, dann müssen sie folglich jünger als die DM2-Patienten gewesen sein. Die ungleiche Altersverteilung könnte sich jedoch auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung ausgewirkt haben. Dies kann vor allem Tests der Domänen

betroffen haben, in denen es im Alter typischerweise zu einer Verschlechterung von Fähigkeiten kommt: Gedächtnis und konzeptionelle Fähigkeiten (Erkijuntti et al., 1986), Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit (Commodari und Guarnera, 2008), sowie Sprache (Burke und Mackay, 1997). Das geringere mittlere Alter der DM1-Gruppe kann teilweise eine kognitive Einschränkung dieser Patienten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen überspielt haben. Dementsprechend kann das höhere mittlere Alter der DM2-Patienten zu schlechteren Ergebnissen geführt haben, als es durch die Erkrankung wirklich bedingt war. Die signifikant besseren Leistungen im Gruppenvergleich der DM1-Patienten gegenüber den DM2-Patienten im verbalen Gedächtnis-Test und in den Tests der Wahl-Reaktionszeit, der korrigierten Wahl-Reaktionszeit und der Interferenz-Reaktionszeit können durch das geringere mittlere Alter der DM1-Patienten mitbedingt gewesen sein. Dagegen spricht aber, dass in den genannten Tests beim Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Probanden mit den Normwerten, die altersabhängig sind, ebenfalls in der DM2-Gruppe deutlich mehr auffällige Ergebnisse zu finden waren als in der DM1-Gruppe (Tab. 8): im verbalen Gedächtnis-Test 11,5 % Ergebnisse außerhalb der Norm ggü. 0, in der Wahl-Reaktionszeit 34,6 % ggü. 16 %, in der Interferenz-Reaktionszeit 30,8 % ggü. 20 %.

Die mittlere **Krankheitsdauer** der DM1- und DM2-Patienten unterschied sich nicht signifikant voneinander (14,3 Jahre versus 12 Jahre). Die Datenlage zum Einfluss der Krankheitsdauer auf kognitive Einschränkungen bei DM-Patienten ist nicht eindeutig: Sansone et al. beschrieben 2007 eine signifikante Verschlechterung von Muskelstärke und kognitiven Fähigkeiten bei DM1- und DM2-Patienten innerhalb mehrerer Jahre. Auch Modoni et al. konnten 2008 mittels einer longitudinalen Follow-up-Studie eine signifikante Verschlechterungs-Tendenz fronto-temporalen Funktionen im Alter bei DM1-Patienten nachweisen. Dagegen wurde in einer Studie von Tuikka et al. (1993) keine Zunahme der kognitiven Einschränkungen bei DM1-Patienten innerhalb von 12 Jahren nachgewiesen. Hinsichtlich des **Bildungsgrades** zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied, auch wenn sich in der DM1-Gruppe die meisten Hauptschulabschlüsse fanden (Tab. 1).

4.2 Klinische Untersuchung (MIRS)

Der Ablauf der neurologischen Untersuchung wurde von einer Fachärztin für Neurologie mit langjähriger Erfahrung im Umgang mit Patienten mit Myotoner Dystrophie vorgege-

ben. Sie erfolgte bei allen Probanden in der gleichen Weise: Im Sitzen, Stehen, Gehen und Liegen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass klinischen Aspekte übersehen wurden, oder dass es zu Verzerrungen durch eine unterschiedliche Behandlung von Patienten und Kontrollprobanden kam.

Die **MIRS** ist laut Mathieu et al. (2001) gut geeignet, um den Verlauf der DM1 zu beurteilen und das Krankheitsstadium festzustellen. Mehr als 2/3 der in dieser Studie untersuchten DM1-Patienten wurden in einen MIRS Grad 4 (15 Patienten) oder 5 (2 Patienten) eingestuft (Tab. 4), und wiesen somit neben einer distalen Muskelschwäche eine milde bis mittlere proximale Schwäche (Grad 4) bzw. eine ausgeprägte proximale Schwäche auf (Grad 5; 2.2.2). Das Vorliegen einer proximalen Schwäche weist bei DM1-Patienten auf ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium hin. Die Tatsache, dass sich ein überwiegender Teil unserer DM1-Patienten somit in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand, kann sich auf die Testergebnisse dieser Gruppe ausgewirkt haben: Laut Mathieu et al. benötigten diese Patienten aufgrund ihrer motorischen Einschränkung mehr Zeit für die Bearbeitung von Aufgaben mit motorischen Anteilen. Dies führte zu der Erwartung, dass die DM1-Patienten in den motorischen Tests signifikant schlechtere Ergebnisse erzielten als DM2-Patienten und Kontrollprobanden.

4.3 Neuropsychologische Testung

4.3.1 Motorik

Beide Patientengruppen wiesen im Gruppenvergleich signifikant schlechtere motorische Fähigkeiten als die Kontrollprobanden auf: Die DM1-Patienten erzielten in den meisten Tests die schlechtesten Leistungen (Pegboard links, alle Tests der Motorischen Sequenzen), und schnitten in einigen Tests auch signifikant schlechter ab als die DM2-Patienten (Motorischen Sequenzen bimanuell, Score und Winken). Die DM2-Patienten erbrachten nur in wenigen Tests signifikant schlechtere Leistungen als die Kontrollprobanden (Pegboard rechts und bimanuell; Tab. 5 und 6). Wenn man die Ergebnisse der Motorischen Sequenzen der einzelnen Probanden mit den Normwerten der Tests verglich (2.3.1), fiel auf, dass in der DM1-Gruppe zwar die meisten Probanden mit „stark auffälliger“, d.h. sehr fehlerhafter Durchführung zu finden waren (Tab. 8). Zahlenmäßig waren dies mit 4 % bzw. 16 % jedoch nicht viele Probanden. Und auch einen „auffälligen“ Bereich in der

Durchführung erreichten mit 8 % bis 20 % zwar mehr DM1-Patienten als in der DM2-Gruppe (3,9 % bis 15,4 %), jedoch waren es, führt man sich die motorische Einschränkung besonders bei fortgeschrittener DM1 vor Augen, weniger Patienten als erwartet.

Beim Purdue Pegboard bewegte sich der prozentuale Anteil von der Norm abweichender Test-Ergebnisse mit 56 % bis 76 % in der DM1-Gruppe in deutlich höheren Bereichen. Jedoch überstiegen diese Zahlen kaum diejenigen der DM2-Gruppe (42,3 % bis 69,2 %), und auch in der Gruppe der Kontrollprobanden fanden sich beim Purdue Pegboard einige Probanden mit auffälligen Test-Ergebnissen (19,2 % bis 46,2 %), was bei den Motorischen Sequenzen nicht der Fall war.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Patienten trotz signifikanter Differenzen zu den Kontrollprobanden in der Domäne Motorik nur relativ diskrete Einschränkungen aufwiesen, bzw. nur wenige Patienten eine auffällige bis stark auffällige Durchführung zeigten.

Dabei übertraf die Einschränkung der DM1-Patienten die der DM2-Patienten in geringem Maße. Betrachtet man die Einteilung der DM1-Patienten in die MIRS (4.2), so fällt eine Diskrepanz auf zwischen einer größtenteils starken Muskelschwäche und den nur diskreten Auffälligkeiten in den hier verwendeten motorischen Tests. Eine größere Anzahl von DM1-Patienten mit pathologischen Ergebnissen war, entsprechend der Beschreibung von Mathieu et al. 2001, erwartet worden. Mathieu et al. nutzten den „Functional Status Index“ (FSI) und die „Timed Functional Tasks“ (TFT) zur Untersuchung der Konstrukt-Validität des MIRS. Der FSI untersucht in Fragebogenform den Grad der Abhängigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Damit wurde die motorische Einschränkung des Patienten indirekt durch ihren Einfluss auf das tägliche Leben untersucht. Ein hoher MIRS-Grad korrelierte dabei signifikant mit einer verstärkten Abhängigkeit in den Bereichen Mobilität und Arbeit. Die TFT beinhalten motorische Aufgaben getrennt für die oberen und unteren Extremitäten, unter anderem auch den Assembly-Teil des Purdue Pegboard. Die TFT wiesen bei Patienten mit hohem MIRS-Grad eine signifikant zunehmende Einschränkung auf. Die Diskrepanz in der hier diskutierten Studie zwischen MIRS-Grad und motorischer Einschränkung könnte darauf hinweisen, dass die verwendeten Tests die motorische Einschränkung von DM1-Patienten weniger gut darstellen als die von Mathieu et al. verwendeten Tests.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die geringe motorische Einschränkung der DM1-Patienten trotz hoher MIRS-Grade bot der Eindruck, den sie während der Testung machten: Sie zeigten einen größeren Ehrgeiz als gesunde Probanden, womit sie die ihnen

bewusste Muskelschwäche eventuell teilweise kompensierten. Eine andere Erklärung lieferten Van Spaendonck et al. (1995): Sie beobachteten, dass DM1-Patienten in einfachen motorischen Tests zwar schlechter als die Kontrollprobanden abschnitten, diese Differenz aber mit zunehmender Komplexität der Aufgaben wegfiel. Sie schlossen daraus, dass die kognitive Kontrolle, die bei komplexen Aufgaben benötigt wird, bei DM1-Patienten nicht eingeschränkt ist. Van Spaendonck et al. setzten für die motorische Testung die Prüfung der Diadochokinese ein, und eine Tastatur, deren Tasten in zunehmend komplizierter Reihenfolge gedrückt werden mussten. Diese Tests ähneln im Anspruch an die Koordination und kognitive Kontrolle den hier verwendeten Motorischen Sequenzen und dem Purdue Pegboard. Van Spaendoncks Vermutung über eine uneingeschränkte kognitive Kontrolle bei DM1-Patienten konnte somit durch die Ergebnisse dieser Studie gestützt werden.

Aufschlussreich wäre eine vergleichende Untersuchung von DM1- und DM2-Patienten mit einfachen motorischen Tests, z.B. einer Kraft-Messung, und komplexen motorischen Tests, die auch die Koordination prüfen. Eine Prüfung der Kraft wurde bei DM1 bereits häufig mittels Dynamometer durchgeführt (Tuikka et al., 1993 und Winblad et al., 2006a), wobei sich eine verringerte Kraft im Vergleich zu den Normwerten zeigte. Sansone et al. verglichen 2007 die Muskelkraft von DM1- und DM2-Patienten mittels MRC-Skala. Dabei zeigte sich initial keine signifikante Differenz, es kam jedoch bei DM1-Patienten zu einer signifikant größeren Abnahme der Muskelkraft pro Jahr als bei DM2-Patienten.

Um den Verlauf der motorischen Einschränkungen bei DM1 und DM2 zu beurteilen, so wie bei Sansone et al. den Verlauf der Muskelkraft, wäre eine erneute Untersuchung derselben Probanden nach einigen Jahren interessant.

Die Kovariate Fatigue führte zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes beim Pegboard rechts und bimanuell; dies weist auf einen Zusammenhang zwischen der Durchführung motorischer Aufgaben und Fatigue hin. Der Einfluss der Fatigue auf die motorischen Fähigkeiten der Probanden war inkonstant, er zeigte sich nicht in allen Untertests. Kalkman et al. (2007) stellten einen Zusammenhang zwischen Fatigue und körperlicher Aktivität bei DM1 und anderen neuromuskulären Erkrankungen fest: Eine reduzierte Muskelstärke und verringerte körperliche Aktivität steigerte die Fatigue. Jedoch wich bei DM1-Patienten die objektive Aktivität von der subjektiven ab, und subjektiv sehr erschöpfte Patienten zeigten die gleiche körperliche Aktivität in Tests wie subjek-

tiv weniger erschöpfte Patienten. Laut Kalkman et al. scheint somit bei DM1 die tatsächliche körperliche Aktivität nicht mit der empfundenen Fatigue in Verbindung zu stehen. Durch die Kovariate Depression fiel der signifikante Gruppenunterschied im Pegboard rechts weg. Dies führt zu der Vermutung, dass eine Depression Einfluss auf die motorischen Fähigkeiten hat. In der genauen Analyse des Depressionsfragebogen BDI (4.4.1) fiel jedoch auf, dass dieser auch Symptome einer Fatigue oder Tagesmüdigkeit sowie die Schlafqualität erfasst. Daher kann der scheinbare Depressionseinfluss auf die Motorik auch in der Fatigue begründet sein. Winblad et al. konnten 2010 in einer Studie zur Depression bei DM1 keine Korrelation zwischen dem Ausmaß einer Depression und muskulärer Kraft im MIRS bzw. in der Messung des Händedrucks feststellen.

4.3.2 Sprache

In dieser Studie zeigte sich im Gruppenvergleich keine Einschränkung der sprachlichen Fähigkeiten von DM1- und DM2-Patienten: die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollprobanden (3.3.2). Keine der Kovariaten Alter, Motorik, Fatigue und Depression beeinflusste die Testergebnisse. Beim Abgleich einzelner Testergebnisse mit den Normwerten (Tab. 8) fiel aber auf, dass die DM2-Gruppe in allen 3 Tests (Boston Naming Test, phonematische und semantische Wortflüssigkeit) mehr Probanden mit auffälligen Ergebnissen enthielt (19,2 % bis 57,5 %) als die DM1-Gruppe (4 % bis 36 %) und die Gruppe der Kontrollprobanden (3,9 % bis 34,6 %). Dies könnte auf eine diskrete Einschränkung der sprachlichen Fähigkeiten bei DM2-Patienten hinweisen, jedoch fiel diese im Gruppenvergleich nicht ins Gewicht.

Auch Sansone et al. (2007) konnten im Gruppenvergleich keine sprachliche Einschränkung bei DM1- und DM2-Patienten feststellen. Dagegen beschrieben Winblad et al. (2006a), dass ein erhöhter Anteil der von ihnen getesteten DM1-Patienten in der phonematischen Wortflüssigkeit mehr als eine Standardabweichung von den Normwerten abwich. In einer Studie von Gaul et al. (2006) zeigten sowohl DM1- als auch DM2-Patienten in der phonematischen und semantischen Wortflüssigkeit signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollprobanden.

4.3.3 Räumlich-visuelle Fähigkeiten

Im Mosaik-Test zeigte sich zunächst kein signifikanter Gruppenunterschied. Die Kovariate Alter führte aber zur Entstehung eines signifikanten Gruppenunterschiedes zwischen

DM1-Patienten einerseits und DM2-Patienten und Kontrollprobanden andererseits (Tab. 7). Das weist darauf hin, dass ein bestehender Gruppenunterschied durch die inhomogene Altersverteilung in den Gruppen (4.1) verdeckt wurde, und erst durch die Nivellierung des Alters in Form der Kovariate sichtbar wurde. Anders ausgedrückt: Die Differenz der Mittelwerte zwischen DM1-Patienten einerseits und DM2-Patienten und Kontrollprobanden andererseits war ohne Beachtung des Alters zu gering, um signifikant zu sein. Beachtet man aber zusätzlich die unterschiedliche Altersverteilung, und zwar, dass die DM1-Patienten einen geringeren Altersmittelwert aufwiesen als DM2-Patienten und Kontrollprobanden, dann wird diese Differenz signifikant. Das Alter beeinflusste folglich die Durchführung des Mosaik-Tests, und die DM1-Patienten hätten aufgrund ihres jüngeren Alters einen besseren Wert erzielen müssen.

Zu dieser Schlussfolgerung passt die Beobachtung, dass im Mosaik-Test deutlich mehr DM1-Patienten im Ergebnis von der altersabhängigen Norm abwichen (28 %, Tab. 8) als DM2-Patienten (3,9 %) und Kontrollprobanden (7,7 %).

Somit zeigte sich in dieser Studie eine Einschränkung der räumlich-visuellen Fähigkeiten bei DM1-Patienten, nicht aber bei DM2-Patienten. Die Angaben in der Literatur sind diesbezüglich sowohl für DM1- als auch für DM2-Patienten heterogen:

Winblad et al. (2006a) stellten ebenfalls eine Einschränkung von DM1-Patienten in dieser Domäne fest: mehr als 40 % der Patienten wichen mehr als eine Standardabweichung von den Normwerten ab. Meola et al. (1999) und Sansone et al. (2007) beschrieben signifikant schlechtere räumlich-visuelle Fähigkeiten sowohl bei DM1- als auch DM2-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden bzw. im Vergleich zu den Normwerten. Gaul et al. (2006) konnten eine signifikante Einschränkung von DM2-Patienten in diesem Bereich nachweisen, was der hier gemachten Beobachtung widerspricht: in dieser Studie wichen sogar weniger DM2-Patienten als Kontrollprobanden im Ergebnis von der Norm ab.

4.3.4 Verbales Lernen und Wiedererkennen

Im verbalen Gedächtnis-Test erzielten die DM1-Patienten signifikant bessere Werte als die DM2-Patienten, wohingegen sich die Kontrollprobanden von keiner Patientengruppe signifikant unterschieden. Unter dem Einfluss des Alters als Kovariate fiel der signifikante Gruppenunterschied weg. Das bedeutet, dass der Gruppenunterschied offensichtlich durch die unterschiedliche Altersverteilung generiert wurde, die DM2-Patienten also ein

schlechteres Ergebnis erzielen, da sie einen höheren Altersmittelwert aufwiesen (4.1).

Im Vergleich mit den Normwerten zeigte sich nur ein geringer Prozentsatz von 11,5 % der Probanden in der DM2-Gruppe als auffällig (Tab. 8), gegenüber keinen auffälligen Probanden in der DM1- und Kontrollprobanden-Gruppe.

Von einer Einschränkung der DM2-Patienten in dieser Domäne kann somit insgesamt nicht gesprochen werden. Die Beobachtung einer unauffälligen verbalen Gedächtnisleistung von DM-Patienten stimmt mit den Ergebnissen der meisten anderen Studien überein: Weder Antonini et al. (2006) noch van Spaendonck et al. (1995) konnten eine Einschränkung des verbalen Gedächtnisses bei DM1-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen. Ebenso wenig konnten Meola et al. (1999) und Sansone et al. (2007) eine signifikante Verschlechterung des verbalen Gedächtnisses bei DM1- und DM2-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden feststellen. Modoni et al. (2004) beschrieben dagegen eine signifikante Einschränkung der Gedächtnis-Funktionen (verbal und figural) in einer Gruppe älterer DM1-Patienten mit einem mittleren Alter von 60,3 Jahren ($\pm 13,3$). Sie postulierten daher die Entwicklung einer fokalen Demenz im Temporallappen im Alter bei DM1. Eine solche Demenz hätte in unserer Studie bei einem mittleren Alter der DM1-Patienten von 43,1 Jahren wohl kaum sichtbar sein können.

4.3.5 Figurales Lernen und Wiedererkennen

In dieser Domäne wichen keine der Patientengruppen signifikant von den Kontrollprobanden ab, folglich kann von keiner Einschränkung der Patienten in dieser Domäne gesprochen werden. Keine der Kovariaten beeinflusste dieses Ergebnis (3.3.5). Interessanterweise zeigten genauso viele DM2-Patienten wie Kontrollprobanden ein von der Norm abweichendes Testergebnis (15,4 %; Tab. 8), während dies in der DM1-Gruppe deutlich weniger Probanden taten (8 %). Die DM1-Patienten erzielten also im Vergleich mit den Normwerten sogar ein besseres Ergebnis als die Kontrollprobanden.

Das Ergebnis einer fehlenden Einschränkung in dieser Domäne fügt sich in die bisherigen Beobachtungen ein: Corsi et al. (1990) stellten keine Einschränkung bei DM1-Patienten fest, Meola et al. (1999) ebenso wenig bei DM1- und DM2-Patienten, und auch Tuikka et al. (1993) beobachteten bei Patienten mit nicht-kongenitaler, adulter DM1 keine Einschränkung, im Gegensatz zu Patienten mit kongenitaler DM1.

4.3.6 Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit

In 2 Tests dieser Domäne (CITS, CITI) erzielten beide Patientengruppen signifikant schlechtere Werte als die Kontrollprobanden, so dass von einer Einschränkung der Patienten im Bereich Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit gesprochen werden kann. Die Normwerte der Tests sind abhängig vom IQ-Wert der Probanden; da der IQ-Wert nicht erfasst wurde, konnte leider kein Bezug zu den Normwerten hergestellt werden.

Der signifikante Gruppenunterschied fiel bei beiden Tests unter dem Einfluss der Kovariate Fatigue weg (Tab. 7). Das könnte bedeuten, dass die Einschränkung der Patienten in diesem Bereich auf einer relevanten Fatigue beruhte.

Meola et al. (2003) konnten ebenfalls eine eingeschränkte Leistung von DM1- und DM2-Patienten in Tests zur Aufmerksamkeit feststellen. Jedoch zeigte sich keine Korrelation zwischen der in Meolas Studie gemessenen Tagesmüdigkeit der Probanden und ihren neuropsychologischen Leistungen. Dieses Ergebnis lässt sich aber mit dem Ergebnis unserer Studie nicht direkt vergleichen, da bei Meola et al. der Einfluss von Tagesmüdigkeit, und in dieser Studie der Einfluss von Fatigue gemessen wurde. Symptome der Tagesmüdigkeit und der Fatigue können sich zwar überschneiden, grundsätzlich handelt es sich aber um unterschiedliche Begriffe und unterschiedliche Formen der Testung (vgl. 1.1.1.4).

Weitere Studien zu diesem Thema mit großen Probandenkollektiven wären sinnvoll, um den Einfluss von Fatigue genauer zu untersuchen.

Auch Antonini et al. (2006) und Damian et al. (1994) wiesen Einschränkungen der Aufmerksamkeit und psychomotorischen Geschwindigkeit bei DM1-Patienten nach. Laut der Studie von Damian et al. waren diese Einschränkungen signifikant größer bei DM1-Patienten, die Läsionen der weißen Hirnsubstanz aufwiesen, als bei DM1-Patienten ohne Läsionen.

In einigen Reaktionszeit-Messungen der hier diskutierten Studie zeigten die DM2-Patienten im Gruppenvergleich signifikant schlechtere Leistungen als die DM1-Patienten (korrigierte Wahl-Reaktionszeit, Interferenz-Reaktionszeit) oder als DM1-Patienten und Kontrollprobanden (Wahl-Reaktionszeit; Tab. 6). Durch die Kovariate Alter kam es bei der korrigierten Wahl-Reaktionszeit und der Interferenz-Reaktionszeit zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes. Das führt zu der Vermutung, dass der Gruppenunterschied durch die Altersverteilung generiert wurde, und die DM2-Patienten we-

gen ihres höheren mittleren Alters, und nicht krankheitsbedingt, schlechtere Werte als die DM1-Patienten erzielten.

Hinsichtlich der altersabhängigen Normwerte fiel auf, dass auch hier in der DM2-Gruppe mehr Probanden mit auffälligen Ergebnissen zu finden waren (23,1 % bis 34,6 %; Tab. 8) als in der DM1-Gruppe (4 % bis 20 %) und in der Gruppe der Kontrollprobanden (11,5 % bis 19,2 %). Die Differenz zwischen den Gruppen war jedoch gering.

Es erscheint daher nicht sinnvoll, von einer krankheitsbedingten Einschränkung der DM2-Patienten in der psychomotorischen Geschwindigkeit zu sprechen; besonders da sie sich nur in einem Test (Wahl-Reaktionszeit) signifikant von den Kontrollprobanden unterschieden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass beide Patientengruppen im Vergleich mit den Kontrollprobanden signifikant schlechtere Leistungen in einigen Tests (CITS, CITI) aufwiesen, die die Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit prüfen, jedoch nicht in der reinen Reaktionszeit. Die Leistungen wurden von der Fatigue der Patienten beeinflusst. Die DM2-Patienten zeigten eine Einschränkung im Bereich der Wahl-Reaktionszeit und Interferenz-Reaktionszeit, die jedoch vermutlich auf einer Altersdifferenz der Gruppen beruhte.

4.3.7 Exekutive Funktionen

In einem Test dieser Domäne, dem CITI, erzielten beide Patientengruppen signifikant schlechtere Werte als die Kontrollprobanden. Da die Patienten in den 3 anderen Tests dieser Domäne nicht signifikant schlechter abschnitten als die Kontrollprobanden, kann insgesamt nur von einer diskreten Einschränkung der exekutiven Funktion bei DM1- und DM2-Patienten gesprochen werden.

In der Literatur wurde mehrfach eine eingeschränkte exekutive Leistung bei DM-Patienten beschrieben: Meola et al. (2003) nahmen an, dass sowohl bei DM1 als auch DM2 verschiedene Aspekte der exekutiven Funktion gestört sind, und Sansone et al. bestätigten dies in ihrer Studie von 2007. Sowohl Winblad et al. (2006a) als auch Modoni et al. (2004) beobachteten eine Einschränkung der exekutiven Funktion bei DM1-Patienten.

Durch die Kovariate Fatigue fiel der Gruppenunterschied weg, sodass vermutet werden kann, dass die schlechteren Leistungen der Patienten auf deren krankheitsbedingter Fatigue beruhten. Der Einfluss der Fatigue auf die neuropsychologische Leistung bei DM-Patienten bedarf noch weiterer Erforschung.

4.4 Fragebögen

4.4.1 Fragebögen zu Fatigue, Tagesmüdigkeit und Schlafqualität

Zusammenfassend konnte in dieser Studie im Gruppenvergleich das Vorliegen einer Fatigue und Tagesmüdigkeit in der DM1-Gruppe festgestellt werden, sowie eine Fatigue und eingeschränkte Schlafqualität in der DM2-Gruppe, jeweils mit signifikantem Unterschied zu den Kontrollprobanden (Tab. 6). Daneben zeigte sich im Vergleich mit den Normwerten auch ein vermehrtes Auftreten eingeschränkter Schlafqualität bei DM1-Patienten und relevanter Tagesmüdigkeit bei DM2-Patienten.

Diese Ergebnisse stimmen größtenteils mit denen anderer Autoren überein:

Auch Gagnon et al. stellten 2008 mittels KFSS und DSS eine Fatigue und Tagesmüdigkeit bei DM1-Patienten fest, die sich zudem als guter Indikator für eine eingeschränkte Teilnahme an verschiedenen Bereichen des sozialen Lebens erwiesen. Laberge et al. konnten 2009 neben einer Tagesmüdigkeit bei DM1-Patienten auch eine verringerte Schlaf-Latenz und nächtliche Atemstörungen feststellen, wobei betroffene Patienten signifikant längere CTG-Repeat-Sequenzen aufwiesen als nicht betroffene. In einer Studie von Kalkman et al. 2007 erfüllten DM1-Patienten dagegen nicht initial, sondern erst in einer Verlaufsuntersuchung grenzwertig die Kriterien für eine Fatigue. Demzufolge wäre es interessant, unser Probandenkollektiv im Verlauf erneut zu testen, um festzustellen, ob der Anteil von Fatigue betroffener Probanden steigt.

Das Vorliegen von Tagesmüdigkeit und Fatigue bei DM2-Patienten wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht: Meola et al. berichteten 2003, dass knapp 1/4 ihrer DM1-Patienten und knapp 1/6 ihrer DM2-Patienten über Tagesmüdigkeit klagten; deutlich weniger Patienten demnach als in unserer Studie. Tieleman et al. beobachteten 2010 das Vorliegen einer Fatigue bei DM1 und DM2 mit signifikantem Unterschied zu den Kontrollprobanden. Diesbezüglich stimmen die Ergebnisse unserer Studie mit denen von Tieleman et al. überein. Hinsichtlich der Tagesmüdigkeit gibt es jedoch Unterschiede: Tieleman et al. stellten diese nur bei 6,9 % der DM2-Patienten fest, und postulierten daraufhin das Fehlen von Tagesmüdigkeit als Abgrenzungsmerkmal von DM2 ggü. DM1. Dagegen zeigten in unserer Studie beim Vergleich mit den Normwerten 38,5 % (DSS) bzw. 57,7 % (ESS) der DM2-Patienten auch eine Tagesmüdigkeit, wenngleich sich im Gruppenvergleich zwischen Kontrollprobanden und DM2-Patienten bei uns keine Unterschiede hinsichtlich der Tagesmüdigkeit zeigten. Die Schlafqualität im PSQI war bei Tie-

leman et al. bei DM1- und DM2-Patienten signifikant schlechter als bei Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis passt zu unseren Befunden, denn auch wenn im Mittelwertevergleich zwischen DM1-Gruppe und Kontrollprobanden keine signifikante Differenz auftrat, so zeugt ein Anteil von 50 % DM1-Patienten mit im Vergleich zu den Normwerten eingeschränkter Schlafqualität doch von einem gehäuftem Auftreten verminderter Schlafqualität bei DM1.

Die Kovariate Depression führte zu einem Verlust des signifikanten Gruppenunterschiedes im PSQI und ESS. Dies könnte bedeuten, dass bei Patienten mit depressiver Symptomatik eine Tagesmüdigkeit und eingeschränkte Schlafqualität darauf beruhen. In dieser Studie wurden depressive Symptome jedoch mit dem BDI getestet (4.4.2), der auch eine Frage zur Schlafqualität enthält und eine Frage zu Symptomen, die sowohl zur Tagesmüdigkeit als auch zur Fatigue passen. Weil der BDI somit auch auf Tagesmüdigkeit bzw. Fatigue und auf Schlafqualität testet, ist es nur logisch, dass er die Ergebnisse entsprechender Tests beeinflusst. Die Kovariate Motorik führte im ESS zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes. Dies lässt sich vermutlich damit erklären, dass Patienten mit einer starken Motorik-Einschränkung auch eine Tagesmüdigkeit aufweisen, sie also generell stark betroffen sind. Kalkman et al. (2007) beobachteten dagegen, dass bei DM1-Patienten die körperliche Aktivität nicht mit der empfundenen Müdigkeit in Verbindung zu stehen scheint, da subjektiv sehr müde Patienten die gleiche körperliche Aktivität in Tests zeigten wie subjektiv weniger müde Patienten.

Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Aussagen anderer Studien: Eine Fatigue und Tagesmüdigkeit beeinträchtigen besonders DM1-Patienten, doch auch DM2-Patienten leiden darunter, und zwar in unserem Fall hinsichtlich der Fatigue sogar genauso häufig wie DM1-Patienten. Das Ergebnis der Studie von Gagnon et al., dass, zumindest bei DM1, Tagesmüdigkeit und Fatigue ein guter Indikator für eine eingeschränkte Teilnahme am sozialen Leben sind, betont die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie. Sie kann bei DM1-Patienten mit Modafinil erfolgen: laut Talbot et al. (2003) profitierten DM1-Patienten mit Tagesmüdigkeit davon, ebenso konnten MacDonald et al. 2002 eine signifikante Reduktion von Tagesmüdigkeit und eine Verbesserung der Stimmung durch Modafinil gegenüber Placebo beobachten. Dies konnte in anderen Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (Schneider-Gold et al., 2008). Zur Wirksamkeit von Modafinil bei DM2 liegen keine Studien vor. Eine größere Bedeutung hat bei DM2 vermutlich eine erfolgreiche analgetische Therapie, da muskuläre Schmerzen häufig auftre-

ten und laut Tieleman et al. (2010) die häufigste Ursache für eine schlechte Schlafqualität bei DM2 sind. Die Schmerztherapie gestaltet sich jedoch schwierig, da die üblichen Schmerzmedikamente meist ineffektiv sind (George et al., 2004).

4.4.2 Depressionsfragebogen

Im Depressionsfragebogen BDI wurde ein signifikanter Gruppenunterschied zwischen den Patientengruppen und den Kontrollprobanden deutlich (Tab. 6). In der Häufigkeit, mit der Kriterien für eine depressive Stimmung vorlagen, unterschieden sich die Patientengruppen aber auch untereinander: während dies in der DM1-Gruppe in 28 % der Fall war, erreichten in der DM2-Gruppe 42,3 % der Probanden den Punktbereich für eine depressive Stimmungslage (Tab. 9).

In der Literatur wird meist über ein vermehrtes Auftreten einer Depression bei DM1 berichtet:

Antonini et al. konnten 2006 bei der Hälfte ihrer DM1-Patienten eine milde Depression feststellen, und auch Duveneck et al. beschrieben 1986 signifikant erhöhte Depressionswerte bei DM1-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden und paraplegischen Patienten. In einer Studie von Winblad et al. (2010) zeigten signifikant mehr DM1-Patienten als gesunde Probanden Zeichen einer milden bis moderaten Depression. Cuthill et al. (1988) beobachteten dagegen kein vermehrtes Vorkommen einer Depression bei DM1-Patienten, ebenso wenig wie Meola et al. (2003).

Das Auftreten einer Depression bei DM2 wurde bisher nur von Meola et al. (1999, 2003) untersucht: Sie diagnostizierten in ihrer Studie von 1999 jeweils bei 10 % der DM2- und DM1-Patienten eine Depression. In der Studie von 2003 wurde dagegen bei keinem DM1- oder DM2-Patienten eine Depression diagnostiziert.

Es sind somit noch weitere Studien zum Vorkommen einer Depression bei DM2 nötig, um u.a. festzustellen, ob die in unserer Studie auffallend hohe Anzahl an DM2-Patienten als ungewöhnlich zu bewerten ist, oder ob es sich bei der depressiven Stimmungslage um ein DM2-typisches Merkmal handelt.

Durch die Kovariate Fatigue kam es zu einem Wegfall des signifikanten Gruppenunterschiedes. Dadurch kann jedoch kein Zusammenhang von Fatigue und Depression angenommen werden: Wie bereits in Kapitel 4.4.1 erwähnt führt der Aufbau des BDI zu einer gegenseitigen Beeinflussung der Parameter Depression und Fatigue, da der BDI auch

eine Frage zu Fatigue- bzw. Tagesmüdigkeits-typischen Symptomen enthält. Depression und Fatigue stehen daher strukturell im Zusammenhang, ohne dass dadurch ein inhaltlicher Zusammenhang abgeleitet werden kann. Diese Beeinflussung hätte vermieden werden können, indem eine Kurzversion des BDI, der BDI-pc (for primary care), angewendet worden wäre. Er enthält keine Fragen zu somatischen Symptomen einer Depression, sondern erfragt nur kognitive und affektive Symptome (Beck, 1997). Dieser Test wurde von Kalkman et al. 2007 genutzt; dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen Depression einerseits und Fatigue sowie körperlicher Einschränkung andererseits bei DM1-Patienten.

Bei der Literatur-Analyse wurde deutlich, dass es 2 grundsätzlich widersprüchliche Annahmen zu depressiven Symptomen und damit der Prävalenz einer Depression bei DM1-Patienten gibt: Einerseits wurden Fatigue, Tagesmüdigkeit und mangelnde Initiative bei DM1-Patienten als krankheitsspezifische Symptome gewertet, die mittels Tests wie dem BDI häufig als depressive Symptome fehlinterpretiert würden (z.B. Kalkman et al., 2007). Andererseits betrachtete man sie als somatische Symptome einer Depression, die bei Tests wie dem BDI-pc oder rein psychiatrischen Untersuchungen übersehen würden (z.B. Winblad et al., 2010). Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven und verschiedenen Depressionstest sind notwendig, um den oben beschriebenen Widerspruch genauer zu untersuchen.

Ebenfalls widersprüchlich sind die Ansichten der Autoren über die Entstehung einer depressiven Symptomatik bei DM1: Cuthill et al. (1988), Duveneck et al. (1986) und Antonini et al. (2006) werteten depressive Symptome als reaktiv auf die chronische-fortschreitende Erkrankung. Winblad et al. (2010) sahen depressive Symptome dagegen als direkte Krankheitsauswirkung, und nicht als psychologische Reaktion des Patienten. Sie beobachteten, dass eine längere Krankheitsdauer signifikant mit niedrigeren BDI-Werten korrelierte, die DM1-Patienten also vermutlich im Laufe der Erkrankung Mechanismen zur Krankheitsbewältigung entwickelten. Sie nahmen zudem an, dass zu Beginn der Erkrankung eine große Diskrepanz zwischen gewünschten und tatsächlichen Lebensumständen herrsche, die mit zunehmender Akzeptanz der Erkrankung geringer werde. In ihrer Studie wurde beschrieben, dass eine klinische Depression typischerweise bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als 20 Jahren auftrat. Die mittlere Krankheitsdauer unserer Patienten lag bei 14,3 (DM1) bzw. 12 Jahren (DM2), sodass der Erklärungsansatz von Winblad et al. auf unser Patientenkollektiv passend erscheint.

4.4.3 Fragebogen zur Lebensqualität

Beide Patientengruppen wiesen eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zu den Kontrollprobanden auf, und der prozentuale Anteil an Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität war bei DM1 (52 %) und DM2 (45,5 %) ähnlich hoch.

Dieses Ergebnis stimmt bezüglich DM1 mit den bisherigen Untersuchungen überein: Antonini et al. stellten 2006 eine signifikant niedrigere Lebensqualität der Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden fest. Dabei korrelierte die Lebensqualität negativ mit dem Alter, dem Schweregrad der Erkrankung und der Krankheitsdauer. Gagnon et al. beschäftigten sich 2007 mit den Lebensgewohnheiten von DM1-Patienten mit adultem im Vergleich zu denen mit mildem Phänotyp. Patienten mit adultem Phänotyp zeigten eine signifikant höhere Unzufriedenheit im Bereich Berufswelt und Erholung. Dieses Ergebnis passt zu Antoninis Beobachtung einer negativen Korrelation von Lebensqualität mit höherem Schweregrad der Erkrankung. Die Ergebnisse unserer Studie können ebenfalls, auch ohne eine Aussage zu Korrelationen, im Sinne von Antoninis Beobachtungen beurteilt werden: Wie in Kapitel 4.2 beschrieben befand sich der größte Teil der DM1-Patienten bezüglich der MIRS-Einteilung in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium; dazu passt entsprechend die signifikant eingeschränkte Lebensqualität dieser Patientengruppe. Hinsichtlich DM2 entspricht unser Ergebnis einer neueren Studie von 2011 von Tieleman et al., die beobachteten, dass die Lebensqualität signifikant und im gleichen Maß eingeschränkt ist wie bei DM1-Patienten.

4.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Rohwerte aus den neuropsychologischen Tests und Fragebögen erfolgte mittels etablierter statistischer Verfahren. Das Signifikanzniveau α wurde, wie üblich, auf 0,05 festgelegt. Eine Vergrößerung des Stichprobenumfanges ($n = 77$; 25 DM1- und 26 DM2-Patienten) hätte die statistische Aussagekraft erhöhen können. Die Gruppengröße dieser Studie ist jedoch vergleichbar mit anderen Studien: z.B. Tieleman et al. (2010): jeweils 29 DM1- und DM2-Patienten, Vielhaber et al. (2006): 14 DM1- und 15 DM2-Patienten, Romeo et al. (2010): 50 DM1- und 14 DM2-Patienten.

5. Zusammenfassung

Die Myotone Dystrophie Typ 1 und 2 sind autosomal-dominant vererbte, progressive Multisystemerkrankungen. Symptome sind neben einer muskulären und kardialen Affektion, Katarakt und endokrinen Störungen auch kognitive Einschränkungen, von denen einige Aspekte bisher kaum oder nicht bei Typ 2-Patienten untersucht worden sind. Dazu gehört insbesondere das Vorliegen einer Fatigue als Gefühl dauerhafter Erschöpfung und deren Einfluss auf kognitive Leistungen.

In dieser Studie wurden 25 Typ 1-Patienten (adulte, klassische Form) und 26 Typ 2-Patienten im Vergleich untereinander und im Vergleich zu 26 alters- und bildungsgleichen Kontrollprobanden mittels neuropsychologischer Tests und Fragebögen untersucht. Ein wichtiges Ziel stellte die Untersuchung des Einflusses von Fatigue und Depression auf die Test-Ergebnisse dar.

Eine relevante Fatigue war in beiden Gruppen vorhanden, und sie zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Domänen, in denen beide Patientengruppen Defizite aufwiesen: Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit und exekutive Funktionen. Dagegen waren die räumlich-visuellen Fähigkeiten nur in der Gruppe der Typ 1-Patienten eingeschränkt, ebenso wie die motorischen Fähigkeiten. Dabei zeigte sich, dass bei Typ 1-Patienten künftig ein gezielter Vergleich zwischen rein motorischen und rein koordinativen Fähigkeiten sinnvoll wäre. Eine depressive Stimmungslage trat unerwarteterweise in der Gruppe der Typ 2-Patienten häufiger auf als bei den Typ 1-Patienten, jedoch ohne einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten. Sie ging mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität in beiden Patientengruppen einher.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine Fatigue bei beiden Typen der Myotonen Dystrophie ein wichtiges Symptom darstellt, das die kognitiven Fähigkeiten beeinflusst. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit, eine Fatigue frühzeitig zu erkennen und, soweit möglich, zu behandeln. Es würde eine deutliche Erleichterung im Alltag der Patienten bedeuten, wenn dadurch nicht nur sie selbst als Symptom gebessert werden kann, sondern auch die durch sie beeinflussten kognitiven Fähigkeiten wie zum Beispiel Aufmerksamkeit. Ebenso sollte eine depressive Stimmungslage, deren Häufigkeit bei Typ 2-Patienten eventuell bisher unterschätzt wurde, frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Diese symptomorientierte Unterstützung ist essentiell, denn von den aktuellen, ersten Forschungsergebnissen zu kausalen Therapieansätzen bis zum klinischen Einsatz entsprechender Therapien wird voraussichtlich noch viel Zeit vergehen.

6. Anhang

		DM1	DM2	Kontrollen
N	gesamt	25	26	26
	männlich	10	14	14
	weiblich	15	12	12
Alter [Jahre]	Min	18,6	38,0	19,3
	Max	71,2	71,7	71,7
	MW	43,1	51,8	48,8
	SA	11,9	9,8	11,6
Bildung [N]	Abitur	8	10	9
	Mittlere Reife	7	8	11
	Hauptschulabschluss	10	8	6
Krankheitsdauer [Jahre]	MW	14,3	12	----
	SA	8	9,3	----

Tab. 1: Anzahl der Probanden, Altersverteilung, Bildungsgrad anhand des höchsten Schulabschlusses und Krankheitsdauer in den Patientengruppen. DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontroll-Probanden; N: Anzahl; Min: Minimum; Max: Maximum; MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung

	Signifikanzniveau	Gruppenunterschied
Geschlecht	0,523	----
Alter	0,024*	DM1 ↔ DM2
Bildungsgrad	0,698	----
Krankheitsdauer	0,343	----

Tab. 2: jeweiliges Signifikanzniveau beim Vergleich der 3 Probandengruppen untereinander hinsichtlich der Parameter Geschlecht, Alter und Bildungsgrad bzw. beim Vergleich der beiden Patientengruppen hinsichtlich der Krankheitsdauer. Bei der Testung mittels Chi-Quadrat nach Pearson bzw. einfaktorieller ANOVA zeigte sich nur ein signifikanter Gruppenunterschied (* Signifikanzniveau < 0.05) zwischen den beiden Patientengruppen hinsichtlich des Alters. Ansonsten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den genannten Bereichen. --- : kein signifikanter Gruppenunterschied; DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten

Test/ Fragebogen	Gruppe		
	DM1	DM2	Kontrollen
TMTA	1	---	1
TMTB	1	---	1
KFSS	---	---	1
DSS	---	---	1
Ullanlinna	---	---	1
ESS	---	---	2
BDI	---	---	2
PSQI	1	1	1
QuoLiE	---	4	3

Tab. 3: Anzahl der Ausfälle in den einzelnen Gruppen bei den neuropsychologischen Tests und Fragebögen, d.h. Anzahl der Probanden, deren Ergebnisse im jeweiligen Test/ Fragebogen nicht verwertbar waren. DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; --- : keine Ausfälle; TMTA: Trail-Making-Test Typ A; TMTB: Trail-Making-Test Typ B; KFSS: Krupp's Fatigue Severity Scale; DSS: Daytime Sleepiness Scale; Ullanlinna: Ullanlinna-Fragebogen; ESS: Epworth Sleepiness Scale; BDI: Beck Depressions-Inventar; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; QoLiE-10: Quality of Life in Epilepsy Inventory

MIRS-Grad	1	2	3	4	5
Anzahl Patienten	0	4	4	15	2

Tab. 4: Anzahl der DM1-Patienten mit den einzelnen MIRS-Graden. Die Muscular Impairment Rating Scale erfasst die muskuläre Beeinträchtigung bei DM1-Patienten, indem die Patienten abhängig von ihren muskulären Symptomen in die Skala eingestuft werden. Grad 1 entspricht einem unauffälligen Befund, Grad 2 einem diskreten Befunde, Grad 3 einer distalen Muskelschwäche, Grad 4 einer moderaten proximalen und Grad 5 einer starken proximalen Muskelschwäche

Test	Gruppe	N	MW	SA	Min	Max
Pb re	DM1	25	12,2	3,1	6,0	16,0
	DM2	26	12,4	2,7	6,0	17,0
	Kontrollen	26	14,4	1,7	11,0	18,0
Pb li	DM1	25	11,2	2,5	7,0	17,0
	DM2	26	12,7	2,3	8,0	16,0
	Kontrollen	26	14,2	1,9	11,0	18,0
Pb bim	DM1	25	9,6	2,4	5,0	14,0
	DM2	26	10,3	1,9	7,0	13,0
	Kontrollen	26	11,8	1,4	9,0	14,0
Pb ass	DM1	25	30,7	8,7	13,0	47,0
	DM2	26	29,2	6,8	14,0	43,0
	Kontrollen	26	33,4	7,9	9,0	46,0
Motor re	DM1	25	1,8	0,8	1,0	4,0
	DM2	26	1,4	0,8	1,0	3,0
	Kontrollen	26	1,1	0,3	1,0	2,0
Motor li	DM1	25	1,8	0,8	1,0	4,0
	DM2	26	1,4	0,6	1,0	3,0
	Kontrollen	26	1,0	0,2	1,0	2,0
Motor bim	DM1	25	2,0	1,1	1,0	4,0
	DM2	26	1,4	0,8	1,0	4,0
	Kontrollen	26	1,1	0,3	1,0	2,0
Motor Score	DM1	25	5,6	2,4	3,0	11,0
	DM2	26	4,2	1,4	3,0	7,0
	Kontrollen	26	3,2	0,7	3,0	6,0
Motor Wi	DM1	25	1,8	0,9	1,0	4,0
	DM2	26	1,3	0,5	1,0	2,0
	Kontrollen	26	1,0	0,2	1,0	2,0

Tab. 5: Testergebnisse in der **Domäne Motorik** in den einzelnen Gruppen, mit der Anzahl der Probanden, die den jeweiligen Test durchgeführt haben (N), dem Mittelwert der Gruppe (MW), der Standardabweichung (SA), dem Minimum (Min) und dem Maximum (Max). DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; Pb re/ li/ bim/ ass: Pegboard rechts/ links/ bimanuell/ assembly; Motor re/ li/ bim/ Wi: Motorische Sequenzen rechts/ links/ bimanuell/ Winken

Test/ Fragebogen	Signifikanzniveau	Gruppenunterschied
Pb re	0,005*	DM1+ DM2 ↔ Kontrollen
Pb li	< 0,001*	DM1 ↔ Kontrollen
Pb bim	< 0,001*	DM1+ DM2 ↔ Kontrollen
Pb ass	0,156	-----
Motor re	0,001*	DM1 ↔ Kontrollen
Motor li	< 0,001*	DM1 ↔ Kontrollen
Motor bim	< 0,001*	DM1 ↔ Kontrollen + DM2
Motor Score	< 0,001*	DM1 ↔ Kontrollen + DM2
Motor Wi	< 0,001*	DM1 ↔ Kontrollen + DM2
Boston	0,182	-----
WFKp	0,363	-----
WFKs	0,196	-----
Mosaik	0,067	-----
VG	0,033*	DM2 ↔ DM1
FG	0,825	-----
CITS	0,001*	DM1+ DM2 ↔ Kontrollen
CITI	< 0,001*	DM1+ DM2 ↔ Kontrollen
TMTA	0,168	-----
TMTB	0,331	-----
RZ Med	0,103	-----
WahIRZ	0,002*	DM2 ↔ DM1 + Kontrollen
WahIRZ - RZ	0,017*	DM2 ↔ DM1
InterferenzRZ	0,019*	DM2 ↔ DM1
InterferenzRZ - RZ	0,219	-----
KFSS	< 0,001*	DM1+DM2 ↔ Kontrollen
DSS	0,002*	DM1 ↔ Kontrollen
ESS	0,009*	DM1 ↔ Kontrollen
Ullanlinna	0,005*	DM1 ↔ Kontrollen
PSQI	0,006*	DM2 ↔ Kontrollen
BDI	< 0,001*	DM1+DM2 ↔ Kontrollen
QuoLiE	< 0,001*	DM1+DM2 ↔ Kontrollen

Tab. 6: jeweiliges Signifikanzniveau beim Vergleich der 3 Probandengruppen untereinander in den aufgeführten Tests und Fragebögen. Signifikante Unterschiede in den Gruppen sind gekennzeichnet (*) und fett gedruckt; in der rechten Spalte ist aufgeführt, welche Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Pb re/ li/ bim/ ass: Pegboard rechts/ links/ bimanuell/ assembly; Motor re/ li/ bim/ Wi: Motorische Sequenzen rechts/ links/ bimanuell/ Winken; Boston: Boston Naming Test; WFKp: phonematische Wortflüssigkeit; WFKs: semantische Wortflüssigkeit; Mosaik: Mosaik-Test; VG: verbaler Gedächtnis-Test; FG: figuraler Gedächtnis-Test; TMTA: Trail Making-Test Typ A; TMTB: Trail-Making-Test Typ B; RZMed: Median der Reaktionszeitmessung; WahIRZ: Wahl-Reaktionszeit; InterferenzRZ: Interferenz-Reaktionszeit; KFSS: Krupp's Fatigue Severity Scale; DSS: Daytime Sleepiness Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; Ullanlinna: Ullanlinna-Fragebogen; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; BDI: Beck Depressions-Inventar; QuoLiE: Quality of Life in Epilepsy Inventory; DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; ---: kein signifikanter Gruppenunterschied

Tests/ Fragebogen	Kovariaten			
	Alter	Motorik	Fatigue	Depression
CITS	---	---	0,105	---
CITI	---	0,053	0,085	---
Pb re	---	---	0,267	0,108
Pb bim	---	---	0,100	---
Mosaik	0,002*	---	---	---
WahlRZ - RZ	0,089	---	---	---
InterferenzRZ	0,074	---	---	---
VG	0,225	---	---	---
PSQI	---	---	---	0,659
DSS	---	---	---	---
ESS	---	0,109	---	0,059
BDI	---	---	0,282	---

Tab. 7: Tests und Fragebögen, bei denen eine oder mehrere Kovariaten (Alter, Motorik, Fatigue und Depression) zu einer Änderung des Signifikanzniveaus führten (im Vergleich zu Tab. 6). Das neue Signifikanzniveau ist jeweils aufgeführt. Nur beim Mosaik-Test (Mosaik) wurde durch die Einbeziehung einer Kovariate (Alter) aus einem nicht-signifikanten Gruppenunterschied ein signifikanter Gruppenunterschied (*). Bei allen übrigen aufgeführten Tests kam es durch die Einbeziehung der jeweiligen Kovariate zu einer Änderung des Gruppenunterschiedes von signifikant (siehe Tab. 6) zu nicht-signifikant (siehe oben, alle Signifikanzniveaus ohne *). CITS: zerebraler Insuffizienztest, Untertest Symbole; CITI: zerebraler Insuffizienztest, Untertest Interferenz; Pb re/ bim: Pegboard rechts/ bimanuell; Mosaik: Mosaik-Test; WahlRZ: Wahl-Reaktionszeit; InterferenzRZ: Interferenz-Reaktionszeit; VG: verbaler Gedächtnis-Test; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; DSS: Daytime Sleepiness Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; BDI: Beck Depressions-Inventar; ---: keine Änderung des Signifikanzniveaus

Test/ Fragebogen	DM1	DM2	Kontrolle
Pb re	14 (56 %)	15 (57,7 %)	9 (34,6 %)
Pb li	17 (68 %)	11 (42,3 %)	5 (19,2 %)
Pb bim	19 (76 %)	18 (69,2 %)	12 (46,2 %)
Pb ass	15 (60 %)	17 (65,4 %)	6 (23,1 %)
Motor re	Auffällig: 3 (12 %) stark auffällig: 1 (4 %)	Auffällig: 4 (15,4 %) stark auffällig: 0	auffällig: 0 stark auffällig: 0
Motor li	Auffällig: 3 (12 %) stark auffällig: 1 (4 %)	Auffällig: 2 (7,7 %) stark auffällig: 0	auffällig: 0 stark auffällig: 0
Motor bim	Auffällig: 2 (8 %) stark auffällig: 4 (16 %)	Auffällig: 1 (3,9 %) stark auffällig: 1 (3,9 %)	auffällig: 0 stark auffällig: 0
Motor Wi	Auffällig: 5 (20 %) stark auffällig: 1 (4 %)	auffällig: 0 stark auffällig: 0	auffällig: 0 stark auffällig: 0
Boston	4 (16 %)	6 (23,1 %)	2 (7,7 %)
WFKp	9 (36 %)	15 (57,7 %)	9 (34,6 %)
WFKs	1 (4 %)	5 (19,2 %)	1 (3,9 %)
Mosaik	7 (28 %)	1 (3,9 %)	2 (7,7 %)
VG	0	3 (11,5 %)	0
FG	2 (8 %)	4 (15,4 %)	4 (15,4 %)
TMTA	5 (20,8 %)	9 (34,6 %)	5 (20 %)
TMTB	9 (37,5 %)	7 (26,9 %)	6 (24 %)
RZMed	1 (4 %)	6 (23,1 %)	3 (11,5 %)
WahrRZ	4 (16 %)	9 (34,6 %)	4 (15,4 %)
InterferenzRZ	5 (20 %)	8 (30,8 %)	5 (19,2 %)
KFSS	17 (68 %)	17 (65,4 %)	0
DSS	13 (52 %)	10 (38,5 %)	3 (12 %)
ESS	vermehrte Müdigkeit: 11 (44%) starke Müdigkeit: 9 (36 %) gefährliche Müdigkeit: 0	vermehrte Müdigkeit: 9 (34,6%) starke Müdigkeit: 5 (19,2 %) gefährliche Müdigkeit: 1 (3,9%)	vermehrte Müdigkeit: 4 (16,7%) starke Müdigkeit: 2 (8,3 %) gefährliche Müdigkeit: 0
Ullanlinna	3 (12 %)	2 (7,7 %)	0
PSQI	12 (50 %)	15 (60 %)	5 (20 %)
BDI	leicht depressiv: 4 (16 %) deutlich depressiv: 3 (12 %)	leicht depressiv: 6 (23,1 %) deutlich depressiv: 5 (19,2 %)	leicht depressiv: 1 (4,2 %) deutlich depressiv: 0
QuoLiE	13 (52 %)	10 (45,5 %)	1 (4,3 %)

Tab. 8: absolute und prozentuale Anzahl der Probanden mit Testergebnissen außerhalb der publizierten Normwerte der jeweiligen Tests. Der prozentuale Anteil ist bezogen auf die Gesamtanzahl der Probanden in dieser Gruppe, die den jeweiligen Test/ Fragebogen durchgeführt haben. Bei einigen Tests/ Fragebögen wird die Stärke der Abweichung von der Norm in Stufen unterteilt: Bei den Motorischen Sequenzen (Motor) wird unterschieden, ob der Proband die Bewegung fehlerhaft („auffällig“) oder stark fehlerhaft („stark auffällig“) durchführt (2.3.1); beim Epworth Sleepiness Scale (ESS) wird anhand der vom Probanden angegebenen Punkte zwischen einer vermehrten, einer starken und einer gefährlichen Müdigkeit unterschieden (2.4.1.3); beim Beck Depressions-Inventar (BDI) weist ein Summenpunktwert von ≥ 11 auf eine leicht depressive Stimmungslage hin, ein Wert von ≥ 18 auf eine deutlich depressive Stimmungslage (2.4.2). DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; Pb re/ li/ bim/ ass: Pegboard rechts/ links/ bimanuell/ assembly; Motor re/ li/ bim/ Wi: Motorische Sequenzen rechts/ links/ bimanuell/ Winken; Boston: Boston Naming Test; WFKp: phonematische Wortflüssigkeit; WFKs: semantische Wortflüssigkeit; Mosaik: Mosaik-Test; VG: verbaler Gedächtnis-Test; FG: figuraler Gedächtnis-Test; TMTA: Trail-Making-Test Typ A; TMTB: Trail-Making-Test Typ B; RZMed: Median der Reaktionszeitmessung; WahlRZ: Wahl-Reaktionszeit; InterferenzRZ: Interferenz-Reaktionszeit; KFSS: Krupp's Fatigue Severity Scale; DSS: Daytime Sleepiness Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; Ullanlinna: Ullanlinna-Fragebogen; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; BDI: Beck Depressions-Inventar; QuoLiE: Quality of Life in Epilepsy Inventory

Test	Gruppe	N	MW	SA	Min	Max
Boston	DM1	25	54,8	4,0	46,0	60,0
	DM2	26	53,3	7,2	28,0	60,0
	Kontrollen	26	56,4	3,3	48,0	60,0
WFKp	DM1	25	30,8	8,3	10,0	47,0
	DM2	26	29,4	8,7	16,0	46,0
	Kontrollen	26	32,9	10,1	14,0	55,0
WFKs	DM1	25	24,0	5,7	14,0	35,0
	DM2	26	22,1	6,3	10,0	33,0
	Kontrollen	26	24,9	4,6	15,0	32,0
Mosaik	DM1	25	23,4	10,7	6,0	43,0
	DM2	26	29,0	9,4	3,0	48,0
	Kontrollen	26	28,9	8,7	14,0	50,0
VG	DM1	25	43,3	4,6	25,5	48,0
	DM2	26	39,3	7,5	17,0	47,0
	Kontrollen	26	41,1	3,1	34,0	48,0
FG	DM1	25	12,4	5,1	2,5	24,5
	DM2	26	12,2	5,7	4,0	24,0
	Kontrollen	26	13,1	6,2	-2,0	24,0

Tab. 9: Testergebnisse in den Domänen Sprache, räumlich-visuelle Fähigkeiten und verbales und figürliches Lernen und Wiedererkennen in den einzelnen Gruppen. Angegeben sind die Anzahl der Probanden, die den jeweiligen Test durchgeführt haben (N), der Mittelwert der Gruppe (MW), die Standardabweichung (SA), der minimale Wert (Min) und der maximale Wert (Max). DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; Boston: Boston Naming Test; WFKp: phonematische Wortflüssigkeit; WFKs: semantische Wortflüssigkeit; Mosaik: MosaikTest; VG: verbaler Gedächtnis-Test; FG: figuraler Gedächtnis-Test

Test	Gruppe	N	MW	SA	Min	Max
CITS	DM1	25	19,2	4,9	14,0	30,0
	DM2	26	20,5	6,2	12,0	36,0
	Kontrollen	26	15,4	2,7	11,0	24,0
CITI	DM1	25	26,9	7,5	15,0	49,0
	DM2	26	26,3	7,1	16,0	48,0
	Kontrollen	26	19,8	4,9	13,0	34,0
TMTA	DM1	24	33,3	11,3	22,0	67,0
	DM2	26	42,9	28,9	18,0	161,0
	Kontrollen	25	34,0	14,1	17,0	72,0
TMTB	DM1	24	95,3	46,0	48,0	227,0
	DM2	26	100,3	62,3	39,0	350,0
	Kontrollen	25	80,7	30,9	41,0	141,0
RZ Med	DM1	25	267,0	53,3	210,0	486,0
	DM2	26	288,5	69,3	210,0	521,0
	Kontrollen	26	255,2	44,9	191,0	365,0
WahlRZ	DM1	25	365,7	83,2	271,0	601,0
	DM2	26	438,2	84,6	300,0	681,0
	Kontrollen	26	379,3	59,5	290,0	501,0
WahlRZ - RZ	DM1	25	98,7	56,4	31,0	301,0
	DM2	26	149,7	70,3	14,0	356,0
	Kontrollen	26	124,0	58,2	35,0	260,0
InterferenzRZ	DM1	25	390,6	54,4	285,0	521,0
	DM2	26	442,7	83,4	310,0	666,0
	Kontrollen	26	394,9	74,0	295,0	611,0
Interfer.RZ - RZ	DM1	25	123,6	45,2	35,0	236,0
	DM2	26	154,2	67,5	45,0	301,0
	Kontrollen	26	139,7	69,3	34,0	309,0

Tab. 10: Testergebnisse in der Domäne Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit in den einzelnen Gruppen, mit der Anzahl der Probanden, die den jeweiligen Test durchgeführt haben (N), dem Mittelwert der Gruppe (MW), der Standardabweichung (SA), dem Minimum (Min) und dem Maximum (Max). DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; CITS: zerebraler Insuffizienztest, Untertest Symbole; CITI: zerebraler Insuffizienztest, Untertest Interferenz; TMTA: Trail-Making-Test Typ A; TMTB: Trail-Making-Test Typ B; RZ Med: Median der Reaktionszeitmessung; WahlRZ: Wahl-Reaktionszeit; WahlRZ – RZ: korrigierte Wahl-Reaktionszeit; InterferenzRZ: Interferenz-Reaktionszeit; InterferenzRZ – RZ: korrigierte Interferenz-Reaktionszeit

Test	Gruppe	N	MW	SA	Min	Max
KFSS	DM1	25	4,3	1,6	1,0	6,6
	DM2	26	4,5	1,8	1,1	7,0
	Kontrollen	25	2,3	0,7	1,2	3,7
DSS	DM1	25	10,8	4,2	1,0	22,0
	DM2	26	8,7	5,3	1,0	19,0
	Kontrollen	25	6,3	3,1	1,0	12,0
ESS	DM1	25	9,2	3,4	2,0	16,0
	DM2	26	7,3	4,5	1,0	18,0
	Kontrollen	24	5,9	2,9	1,0	13,0
Ullanlinna	DM1	25	9,2	4,9	3,0	26,0
	DM2	26	6,6	3,7	1,0	18,0
	Kontrollen	25	5,8	2,1	1,0	11,0
PSQI	DM1	24	5,4	3,4	0,0	17,0
	DM2	25	6,2	3,8	2,0	16,0
	Kontrollen	25	3,2	2,4	0,0	10,0
BDI	DM1	25	8,4	7,7	1,0	36,0
	DM2	26	9,8	8,0	0,0	28,0
	Kontrollen	24	2,3	3,2	0,0	13,0
QuoLiE	DM1	25	27,5	8,9	13,0	50,0
	DM2	22	28,7	12,8	12,0	55,0
	Kontrollen	23	14,8	4,7	11,0	32,0

Tab. 11: Testergebnisse der Fragebögen. Angegeben sind die Anzahl der Probanden, die den jeweiligen Test durchgeführt haben (N), der Mittelwert der Gruppe (MW), die Standardabweichung (SA), der minimale Wert (Min) und der maximale Wert (Max). DM1: DM1-Patienten; DM2: DM2-Patienten; Kontrollen: Kontrollprobanden; KFSS: Krupp's Fatigue Severity Scale; DSS: Daytime Sleepiness Scale; ESS: Epworth Sleepiness Scale; Ullanlinna: Ullanlinna-Fragebogen; PSQI: Pittsburgh Schlafqualitäts-Index; BDI: Beck Depressions-Inventar; QuoLiE: Quality of Life in Epilepsy Inventory

7. Literaturverzeichnis

- Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, Ruberto A, Tatarelli R. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006; 38: 181-185
- Beck AT, Steer R, Ball R, Ciervo CA, Kabat M. Use of the Beck Anxiety and Depression Inventories for Primary Care with medical outpatients. *Assessment* 1997; 4: 211-219
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript en-coding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68: 799-808
- Burke DM, Mackay DG. Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352: 1845-1856
- Buyse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality In-dex: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 1989; 28: 193-213
- Censori B, Danni M, Del Pesce M, Provinciali L. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1990; 237: 251-256
- Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiaramoni L, Maricotti M, Foschi N, Del Pesce M, Salvolini U. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 211-217
- Chang L, Anderson T, Migneco OA, Boone K, Mehninger CM, Villanueva-Meyer J, Berman N, Mena I. Cerebral abnormalities in myotonic dystrophy. Cerebral blood flow, magnetic resonance imaging, and neuropsychological tests. *Arch Neurol* 1993; 50: 917-923
- Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet* 2004; 363: 978-988
- Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 195-204

Commodari E, Guarnera M. Attention and aging. *Aging Clin Exp Res* 2008; 20: 578-584
 Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Meador K. A Brief Questionnaire to Screen for Quality of Life in Epilepsy The QOLIE-10. *Epilepsia* 1996; 37: 577-582

Curschmann H. Über familiäre atrophische Myotonie. *Dtsch Z Nervenheilk* 1912; 45: 161-202

Cuthill J, Gattereau A, Viguie F. Myotonic dystrophy of Steinert: are anxiety and depression necessarily concomitants? *Can J Psychiatr* 1988; 33: 203-206

Damian MS, Schilling G, Bachmann G, Simon C, Stöppler S, Dorndorf W. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 430-436

Day JW, Ranum LPW. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 5-16

de Die-Smulders CE, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, Chandler KE, Geraedts JP. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998; 121: 1557-1563

de Gruyter W (Hrsg.). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin-New York: de Gruyter, 2002

Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998; 55: 635-640

Deutsche Fatigue Gesellschaft. www.deutsche-fatigue-gesellschaft.de/oeffentlich/willkommen.html (12.10.2011)

Duveneck MJ, Portwood MM, Wicks JJ, Liebermann JS. Depression in myotonic muscular dystrophy. *Arch Physical Med Rehabil* 1986; 67: 875-877

Eger K, Schulte-Mattler WJ, Zierz S. Proximal myotonic myopathy (PROMM). Clinical variability within a family. *Nervenarzt* 1997; 68: 839-844

Erkinjuntti T, Laaksonen R, Sulkava R, Syrjäläinen R, Palo J. Neuropsychological differentiation between normal aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 393-403

Fliessbach K, Hoppe C, Schlegel U, Elger CE, Helmstaedter C. NeuroCogFX– A computer-based neuropsychological assessment battery for the follow-up examination of neurological patients. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 643-650

Fugier C, Klein AF, Hammer C, Vassilopoulos S, Ivarsson Y, Toussaint A, Tosch V, Vignaud A, Ferry A, Messaddeq N, Kokunai Y, Tsuburaya R, de la Grange P, Dembele D, Francois V, Precigout G, Boulade-Ladame C, Hummel MC, Lopez de Munain A, Sergeant N, Laquerrière A, Thibault C, Deryckere F, Auboeuf D, Garcia L, Zimmermann P, Udd B, Schoser B, Takahashi MP, Nishino I, Bassez G, Laporte J, Furling D, Charlet-Berguerand N. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nat Med* 2011; 17: 720-725

Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* 2007; 39: 560-566

Gagnon C, Mathieu J, Jean S, Laberge L, Perron M, Veillette S, Richer L, Noreau L. Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 1246-1255

Gaul C, Schmidt T, Windisch G, Wieser T, Müller T, Vielhaber S, Zierz S, Leplow B. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology* 2006; 67: 350-352

George A, Schneider-Gold C, Zierz S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. *Arch Neurol* 2004; 61: 1938-1942

Giubilei F, Antonini G, Bastianello S, Morino S, Paolillo A, Fiorelli M, Ferretti C, Fieschi C. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 1999; 164: 60-63

Harper PS. *Myotonic Dystrophy*, 3rd edition. London: Saunders, 2001

Harper PS. Myotonic dystrophy, 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2009

Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. The Beck Depression Inventory (BDI). Bern: Huber, 1995

Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. Arch Neurol 2006; 63: 1149-1153

Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, Hilbert JE, Jackson CE, Logigian EL, Martens WB, McDermott MP, Pandya SK, Quinn C, Smirnow AM, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. Arch Neurol 2011; 68: 37-44

Horn W. Leistungsprüfsystem L-P-S. Göttingen: Hogrefe, 1983

Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M, Heikkilä K. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome. J Sleep Res 1994; 3: 52-59

Huichalaf C, Sakai K, Jin B, Jones K, Wang GL, Schoser B, Schneider-Gold C, Sarkar P, Pereira-Smith OM, Timchenko N, Timchenko L. Expansion of CUG RNA repeats causes stress and inhibition of translation in myotonic dystrophy 1 (DM1) cells. FASEB J 2010; 24: 3706-3719

Hund E, Jansen O, Koch MC, Ricker K, Fogel W, Niedermaier N, Otto M, Kuhn E, Meinck HM. Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. Neurology 1997; 48: 33-37

Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC. Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. The Clinical Neuropsychologist 1996; 10: 262-278

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540–545

Johnson EO, Breslau N, Roth T, Roehrs T, Rosenthal L. Psychometric evaluation of Daytime Sleepiness and Nocturnal Sleep onset Scales in a representative community sample. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 764-770

Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res* 2007; 62: 571-579

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Kassubek J, Juengling FD, Hoffmann S, Rosenbohm A, Kurt A, Jurkat-Rott K, Steinbach P, Wolf M, Ludolph AC, Lehmann-Horn F, Lerche H, Weber YG. Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003; 348: 73-76

Klesert TR, Cho DH, Clark JI, Maylie J, Adelman J, Snider L, Yuen EC, Soriano P, Tapscott SJ. Mice deficient in Six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nature Genet* 2000; 25: 105-109

Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord* 2005; 15: 195-206

Kirzinger L, Schmidt A, Kornblum C, Schneider-Gold C, Kress W, Schoser B. Side effects of anesthesia in DM2 as compared to DM1: a comparative retrospective study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 842-845

Kornblum C, Reul J, Kress W, Grothe C, Amanatidis N, Klockgether T, Schröder R. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251: 710-714

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121–1123

Krupp LB, McLinskey N, MacAllister WS. Fatigue in multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, eds. *Multiple Sclerosis Therapeutics*. Abingdon: Informa Healthcare, 2007: 773-782

Laberge L, Bégin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S, Mathieu J. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 642-646

Lehrl S, Fischer B. c.I.-Test zur Frühdiagnostik von Demenzen. Ebersberg: Vless, 1997

Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobson JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-867

Luria AR. *The working brain*. London: Penguin Press, 1973

MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002; 59: 1876-1880

Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1-18

Mankodi A, Urbinati CR, Yuan QP, Moxley RT, Sansone V, Krym M, Henderson D, Schalling M, Swanson MS, Thornton CA. Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2165-2170

Martinello F, Piazza A, Pastorello E, Angelini C, Trevisan CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999; 246: 186-192

Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658-1662

Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific mus-cular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001; 56: 336-340

Maurage CA, Udd B, Ruchoux MM, Vermersch P, Kalimo H, Krahe R, Delacourte A, Sergeant N. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* 2005; 65: 1636-1638

Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, 3rd edition. Ballière Tindall: Eastbourne, 1986

Meola G, Sansone V, Perani D, Colletuori A, Cappa S, Cotelli M, Fazio F, Thornton CA, Moxley RT. Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999; 53: 1042-1050

Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT 3rd, Thornton CA, De Ambroggi L. Proximal myotonic myopathy: a syndrom with a favourable prognosis? *J Neurol Sci* 2002; 193: 89-96

Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, Cattaneo E, Cotelli M, Gobbo C, Fazio F, Siciliano G, Mancuso M, Vitelli E, Zhang S, Krahe R, Moxley RT. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 813-821

Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007; 36: 294-306

Minnerop M, Luders E, Specht K, Ruhlmann J, Schneider-Gold C, Schröder R, Thompson PM, Toga AW, Klockgether T, Kornblum C. Grey and white matter loss along cerebral midline struc-tures in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol* 2008; 255: 1904-1909

Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004; 61: 1943-1947

Modoni A, Silvestri G, Gabriella Vita M, Quaranta D, Tonalì PA, Marra C. Cognitive Impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1). A longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2008; 255: 1737-1742

Mulders SAM, van den Broek WJAA, Wheeler TM, Croes HJE, van Kuik-Romeijn P, de Kimpe SJ, Furling D, Platenburg GJ, Gourdon G, Thornton CA, Wieringa B, Wansink DG. Triplet-repeat oligonucleotide-mediated reversal of RNA toxicity in myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 13915-13920

Muntoni F, Wood MJ. Targeting RNA to treat neuromuscular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 621-637

Naka H, Imon Y, Ohshita T, Honjo K, Kitamura T, Mimori Y, Nakamura S. Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2002; 193: 111-116

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113

Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, Lafôret P, Lofaso F, Verschueren A, Pouget J, Eymard B, Annane D. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clin Ther* 2009; 8: 1765-1773

Pearson CE. Repeat associated non-ATG translation initiation: one DNA, two transcripts, seven reading frames, potentially nine toxic entities! *PLoS Genet* 2011; 7: e1002018

Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Cerulla N, Molinuevo JL, Ruiz E, Robles A, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Alfonso V, Sol JM, Blesa R. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24: 395-411

Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Aguilar M, Casas L, Molinuevo JL, Robles A, Rodríguez D, Barquero MS, Antúnez C, Martínez-Parra C, Frank-García A, Fernández M, Molano A, Alfonso V, Sol JM, Blesa R. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURO-NORMA Project): Norms for Boston Naming Test and Token Test. *Arch Clin Neuropsychol* 2009; 24: 343-354

Pestronk A, 2009: Myopathies without EOM Weakness: Facioscapulohumeral + Myotonic Dystrophy. <http://neuromuscular.wustl.edu/musdist/pe-eom.html#myd> (06.09.2009)

Poeck K, Hacke W. *Neurologie*. Heidelberg: Springer, 2006

Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myo-tonic dystrophy locus. *Nat Genet* 1998; 19: 196-198

Reddy S, Smith DB, Rich MM, Leferovich JM, Reilly P, Davis BM, Tran K, Rayburn H, Bronson R, Cros D, Balice-Gordon RJ, Housman D. Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. *Nature Genet* 1996; 13: 325-335

Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8: 271–276

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT 3rd. Proximal myotonic myopathy: an new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448-1452

Ricker K. Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J Neurol* 1999; 246: 334-338

Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, Squarzanti F, Sorarù G, Palmieri A, Zucchetta P, Antunovic L, Bonifazi E, Novelli G, Trevisan CP, Ermani M, Manara R, Angelini C. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol* 2010; 257: 1246-1255

Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 144: 44-53

Rudnik-Schöneborn S, Schneider-Gold C, Raabe U, Kress W, Zerres K, Schoser BGH. Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2006; 66: 579-580

Sansone V, Gandossini S, Cotelli M, Calabria M, Zanetti O, Meola G. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol Sci* 2007; 28: 9-15

Schneider C, Ziegler A, Ricker K, Grimm T, Kress W, Reimers CD, Meinck H, Reiners K, Toyka KV. Proximal myotonic myopathy: evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. *Neurology* 2000; 55: 383-388

Schneider-Gold C, Fuhr P, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Löscher W, Meinck HM, Reiners K. Myotone Dystrophien, nichtdystrophische Myotonien und periodische Lähmungen. Leitlinien der DGN 2008

Schneider-Gold C, Timchenko LT. CCUG repeats reduce the rate of global protein synthesis in myotonic dystrophy type 2. *Rev Neurosci* 2010; 21: 19-28

Schoser BG, Ricker K, Schneider-Gold C, Hengstenberg C, Dürre J, Bültmann B, Kress W, Day JW, Ranum LP. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2004; 63: 2402-2404

Schoser B, Grimm T. Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen. *Med Gen* 2009; 21: 381-329

Sergeant N, Sablonnière B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maurage CA, Wattez A, Vermersch P, Delacourte A. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2143-2155

Spree O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary. New York: Oxford University Press, 1991

Steinert H. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. Dtsch Z Nervenheilkd 1909; 37: 58-104

Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. Neuromuscul Disord 2003; 13: 357-364

Tewes U. Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene— Revision. Bern: Huber, 1991

Thölke MH, Tolksdorf W, Mitrenga I. Perioperative treatment of a patient with myotonic muscular dystrophy (Curschmann-Steinert disease). Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1991; 26: 87-89

Tieleman AA, Knoop H, van de Logt AE, Bleijenberg G, van Engelen BG, Overeem S. Poor sleep quality and fatigue but not excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 963-967

Tieleman AA, Jenks KM, Kalkman JS, Borm G, van Engelen BG. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. J Neurol 2011; 258: 1820-1826

Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard: Norms and Studies of Reliability and Validity. The Journal of applied psychology 1948; 32: 234-247

Timchenko LT, Miller JW, Timchenko NA, Devore DR, Datar KV, Lin LJ, Roberts R, Caskey CT, Swanson MS. Identification of a (CUG)_n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy. Nucleic Acids Res 1996; 24: 4407-4414

Tuikka RA, Laaksonen RK, Somer HV. Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. Eur Neurol 1993; 33: 436-441

Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; 81: 358-367

Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum L, Day J, Bassez G, Kress W, Schoser B, Moxley R. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management. *Neuromusc Disord* 2006; 16: 403-413

Van Spaendonck KP, Ter Brugge JP, Weyn Banningh EW, Maassen BA, Van de Biezenbos JB, Garbreëls FJ. Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 456-461

Vielhaber S, Jakubiczka S, Gaul C, Schoenfeld MA, Debska-Vielhaber G, Zierz S, Heinze HJ, Niessen HG, Kaufmann J. Brain 1H magnetic resonance spectroscopic differences in myotonic dystrophy type 2 and type 1. *Muscle Nerve* 2006; 34: 145-152

Vihola A, Bassez G, Meola G, Zhang S, Haapasalo H, Paetau A, Mancinelli E, Rouche A, Hogrel JY, Laforêt P, Maisonobe T, Pellissier JF, Krahe R, Eymard B, Udd B. Histopathological differences of myotonic dystrophy type 1 (DM1) and PROMM/DM2. *Neurology* 2003; 60: 1854-1857

Warf MB, Nakamori M, Matthys CM, Thornton CA, Berglund JA. Pentamidine reverses the splicing defects associated with myotonic dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 18551-18556

Wheeler TM, Lueck JD, Swanson MS, Dirksen RT, Thornton CA. Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy. *J Clin Invest* 2007; 117: 3952-3957

Wheeler TM. Myotonic Dystrophy: Therapeutic Strategies for the Future. *Neurother* 2008; 5: 592-600

Wheeler TM, Sobczak K, Lueck JD, Osborne RJ, Lin X, Dirksen RT, Thornton CA. Reversal of RNA dominance by displacement of protein sequestered on triplet repeat RNA. *Science* 2009; 325: 336-339

Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct* 2006; 2: 16-21

Winblad S, Hellström P, Lindberg C, Hansen S. Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 219-223

Winblad S, Jensen C, Månsson J-E, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behav Brain Funct* 2010; 19: 6-25

Wochner RD, Drews G, Strober W, Waldmann TA. Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism. *J Clin Invest.* 1966; 45: 321-329

Zierz S, Jerusalem F. Muskelerkrankungen. Stuttgart – New York: Thieme, 2003

Zu T, Gibbens B, Doty NS, Gomes-Pereira M, Huguet A, Stone MD, Margolis J, Peterson M, Markowski TW, Ingram MA, Nan Z, Forster C, Low WC, Schoser B, Somia NV, Clark HB, Schmechel S, Bitterman PB, Gourdon G, Swanson MS, Moseley M, Rannum LP. Non-ATG initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 260-265

Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. Cornelia Kornblum für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit, für ihre Unterstützung während der Erstellung der Arbeit und für ihre sehr hilfreichen Korrekturhinweise. Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Martina Minnerop, die mich während der gesamten Zeit fachlich hervorragend betreut hat und mir zu jeder Zeit eine große Hilfe war.

Ebenso möchte ich Frau Dr. Sandra Röske und Herrn Dr. Ralf Fimmers für ihre Unterstützung bei statistischen Fragen danken, sowie Herrn Dr. Christian Hoppe und Herrn Professor Christoph Helmstädter für ihre Hilfe bei der Erstellung der neuropsychologischen Testbatterie.

Vielen Dank auch an meinen Ehemann Till Adler für das ausdauernde Korrektur-Lesen der Arbeit, und an meine Eltern, Monika und Bernd Scholz und Horst Mirbach, die mich während meines Studiums immer unterstützt haben. Danke an meinen Stiefvater Bernd Scholz für so manche sprachlichen Feinheiten, und danke an Mareile Hofmann für die geduldige gemeinsame Bearbeitung der Abbildungen.